

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

TUCHMANN HERBERT

Né le 24 Février 1911

à COSCIUIA (Roumanie)

ESSAI DE SYNTHÈSE

DES

IDÉES ACTUELLES

SUR LE PROBLÈME DE LA SEXUALITÉ

Président : M. Ch. CHAMPY, Professeur

IMPRIMERIE

LES PRESSES MODERNES

96, Galerie Beaujolais, 96

(PALAIS ROYAL)

PARIS

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

TUCHMANN HERBERT

Né le 24 Février 1911

à COSCIUIA (Roumanie)

ESSAI DE SYNTHÈSE

DES

IDÉES ACTUELLES

SUR LE PROBLÈME DE LA SEXUALITÉ

Président : M. Ch. CHAMPY, Professeur

IMPRIMERIE

LES PRESSES MODERNES

96, Galerie Beaujolais, 96

(PALAIS ROYAL)

PARIS

1935

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.
 Physiologie.
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie.
 Parasitologie et histoire naturelle médi-
 cale.
 Pathologie médicale et générale.
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie.
 Pharmacologie et matière médicale.
 Thérapeutique.
 Hygiène et médecine préventive.
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.
 Pathologie expérimentale et comparée. . . .
 Hydrologie thérapeutique et climatologie.

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants.
 Clinique des maladies mentales et des ma-
 ladies de l'encéphale.
 Clinique des maladies cutanées et syphi-
 litiques.
 Clinique des maladies du système nerveux.
 Clinique des maladies infectieuses.

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et ortho-
 pédie.
 Clinique thérapeutique médicale.
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale.
 Clinique propédeutique
 Clinique de la tuberculose.
 Clinique chirurgicale orthopédique de
 l'adulte.

Professeurs sans chaire.

ROUVIERE.
 BINET Léon.
 STROHL.
 DESGREZ.
 DEBRE Robert.
 BRUMPT.
 BAUDOIN.
 CHEVASSU.
 ROUSSY.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-LAVASTINE.
 FIESSINGER.
 VILLARET Maurice.
 LÉPA.
 CARNOT.
 CLERC.
 LABBE Marcel.
 LEREBoullet.
 NOBECOURT.

CLAUDE H.

GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 MARION.
 BRINDEAU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.

OMBREDANNE.

RATHERY.
 LEMAITRE.
 DUVAL Pierre.
 SERGENT.
 BEZANÇON.

MATHIEU.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 VERNE.
 MOCQUOT.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

Pathologie médicale	BENARD Henri.
Pathologie médicale	BERNARD Etienne.
Pathologie médicale	BOULIN.
Histologie.	BULLIARD.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Physique.	DOGNON.
Urologie.	FEY.
Parasitologie.	GALLIARD.
Bactériologie.	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'AL-
	LAINES.
Physiologie.	GAYET.
Histologie.	GIROUD.
Pathologie médicale	HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie.	HALPHEN.
Pharmacologie.	HAZARD.
Anatomie pathologique	HUGUENIN.
Hygiène.	JOANNON.
Chimie biologique	LABBE Henri.
Obstétrique.	LACOMME.
Obstétrique.	LANTUEJOL.
Pathologie médicale	LAROCHE Guy.
Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Pharmacologie.	Mlle J. LEVY.
Neurologie et Psychiatrie.	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie médicale	MOUQUIN.
Anatomie pathologique	OBERLING.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Obstétrique.	PORTES.
Physiologie.	RICHET.
Chimie biologique.	SANNIE.
Pathologie chirurgicale	SENEQUE.
Pathologie expérimentale	TROISIÈRE.
Pathologie médicale	TURPIN.
Obstétrique.	VIGNES.
Pathologie chirurgicale	WILMOTH.
Hydrologie.	BEZANÇON Justin.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale	ALGLAVE.
Pharmacologie.	BUSQUET.
Physiologie.	CHAILLEY-BERT.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Parasitologie.	NEVEU-LEMAIRE.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI.	}	Clinique médicale.
ALAJOUANINE.		
AUBERTIN.		
BRULE.		
CHABROL.		
CHIRAY.		
DONZELOT.		
DUVOIR.		
LIAN.		
PASTEUR - VALLERY - RADOT.		
SEZARY.		

MM.

BASSET.	}	Clinique chirurgicale.
BROCQ.		
CADENAT.		
GATELLIER.		
HEITZ-BOYER.		
MOURE.		
QUENU.		
SCHWARTZ.		
VELTER.		

MM.

ECALLE.	}	Clinique obstétricale.
GUENIOT.		
LE LORIER.		
LEVY-SOLAL.		
METZGER.		

V. — CHARGES DE COURS

MM.

Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture.	WEIL-HALLE.
Stomatologie.	FREY.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE, A MA MERE

*Je dédie cet ouvrage, faible témoignage de
ma reconnaissance et de mon affection.*

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE
ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. CHAMPY

*En témoignage de ma profonde gratitude
pour sa bienveillance et son précieux ensei-
gnement.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR P. SAINTON

Médecin de l'Hôtel-Dieu
Officier de la Légion d'honneur

*Dont l'enseignement a été et sera toujours
pour nous le meilleur des guides.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. GIROUD

*En témoignage de gratitude et de respec-
tueux attachement.*

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

Hommage de profonde reconnaissance.

A MES MAITRES DE LA SORBONNE

*En hommage d'admiration respectueuse et
très reconnaissante.*

AU DOCTEUR M. DEMAY

Assistante d'Histologie à la Faculté de Médecine

*Dont les avis amicaux et éclairés me fu-
rent d'un précieux secours.*

INTRODUCTION

Rarement question biologique n'a attiré autant de chercheurs que celle de la sexualité, qui dans son sens le plus large englobe toute la biologie.

Elle préside en effet aux phénomènes initiaux de la vie, au moins chez les animaux supérieurs ; elle englobe l'hérédité et l'évolution.

Elle a de tout temps occupé la pensée des philosophes, des biologistes, des médecins, et tout dernièrement celle des généticiens sans parler des nombreuses spéculations qu'elle a inspiré aux psychologues.

Il reste difficile au premier abord de délimiter dans cette littérature immense ce qui appartient à l'histoire et ce qui doit entrer en ligne de compte pour la conception actuelle.

Parmi les faits anciens il y en a certains qui ont été vérifiés par l'expérimentation moderne, parmi les théories physico-chimiques tout à fait récentes, il y en a plusieurs que l'on ne peut guère prendre plus au sérieux que les superstitions les plus obscures.

Les théories n'ont reçu des bases satisfaisantes qu'avec la découverte des cellules sexuelles mâles et femelles. Jusqu'au xvii^e siècle on ne parle que de « liqueur séminale », de force créatrice, sans y ajouter la moindre précision. Les théories anciennes, bien qu' certaines paraissent contenir une part de vérité, sont basées sur quelques observations hâtivement interprétées et imprégnées de conceptions philosophiques comme la prééminence de l'homme et l'infériorité de la femme. La conception qui est la moins imbue de cette idée est celle d'Hippocrate, c'est la plus proche des idées actuelles.

Au début du xvii^e siècle, Harvey découvre l'œuf et énonce l'aphorisme célèbre « *omne vivum ex ovo* » ; cinquante ans plus tard, Lenwenhoek décrit le spermatozoïde.

L'aphorisme d'Harvey a reçu une précision supérieure par les travaux cytologiques et génétiques, œuvres des (xix^e et xx^e siècles).

Actuellement on ne discute plus sur l'exclusivité du gamète mâle ou femelle dans la détermination du sexe, mais uniquement sur le moment auquel cette détermination se produit. Et, comme l'a très bien défini Caullery, « en se plaçant au point de vue biologique la première question à résoudre est de chercher à quel moment précis de la vie individuelle se détermine le sexe », c'est de savoir si une fois réalisé il restera irrévocablement déterminé.

Tout être vivant est issu d'un œuf et cet œuf est toujours une cellule unique et typique.

Aussi les organismes les plus compliqués en organisation, les plus élevés dans l'échelle animale nous apparaissent comme des associations cellulaires à différenciations multiples. Complexes dans leurs associations, les cellules s'harmonisent dans leurs échanges fonctionnels, restant d'ailleurs dans une large mesure interdépendantes les unes des autres.

Ainsi l'homme comme tous les autres organismes passe par ce stade unicellulaire où il est comparable au plus simple protozoaire.

L'œuf, cette « cellule œuf » a cependant un caractère particulier en quoi se résume toute la sexualité, il résulte de la fusion intime des deux cellules préexistantes, provenant des deux individus distincts.

Dès lors trois théories sont possibles quant à la détermination du sexe. Elle peut avoir lieu avant la fusion des gamètes, — progamie — au moment de la fusion — synergamie — ou après la fusion — épigamie.

ANALYSE DE LA DÉTERMINATION
DU SEXE

LA PROGAMIE. — L'ÉPIGAMIE. — SYNGAMIE. — PREUVES
CYTOLOGIQUES ET GÉNÉTIQUES DE LA SYNGAMIE. — L'HÉRÉ-
DITÉ LIÉE AU SEXE.

ANALYSE DE LA DETERMINATION DU SEXE

Pendant longtemps on a admis que les animaux et plantes gonochoriques passaient au cours de leur développement par une indifférence sexuelle, ensuite seulement les organismes étaient supposés subir la différenciation dans le sens mâle ou femelle. Cette conception d'une détermination épigame prévalut longtemps.

C'est à la suite des échecs répétés de toutes les tentatives faites pour modifier expérimentalement le sens de la différenciation sexuelle qu'elle fut abandonnée.

On admettait que l'individu à l'état embryonnaire était indifférencié, croyance qui provenait également de ce que les auteurs ne voyaient aucun signe morphologique distinctif du sexe chez les jeunes embryons.

On invoqua alors un dimorphisme initial des gamètes. En 1902 J. Béard émet l'hypothèse qu'il y aurait deux catégories d'ovules dans chaque espèce, les uns à sexualité mâle et les autres à sexualité femelle. De même il existerait deux catégories des spermatozoïdes, mais l'une d'elles ne serait pas fonctionnelle et ne jouerait aucun rôle. Ce serait toujours la sexualité de l'ovule (auquel il attribue une importance capitale à cause de sa masse), antérieurement à la fécondation qui deviendrait celle de l'embryon.

Béard apporte à l'appui de ces suppositions gratuites que rien ne justifie, le dimorphisme des spermatozoïdes chez certains mollusques Prosobranches. Spermatozoïdes Oligopyrènes (vermiformes) et Eupyrènes ou filiformes ; ces derniers sont seuls fonctionnels. Les premiers résultent d'une spermatogénèse au cours de laquelle il y a éli-

mination presque complète de la substance nucléaire (Mèves , Goldschmidt).

Les mêmes objections portent sur l'hypothèse analogue formulée en même temps par de Lenhossek. Il admet que tous les animaux ont deux catégories d'ovules, les uns mâles et les autres femelles.

Il cite le cas de *Dinophilus apatris* qui pond deux catégories d'œufs. Des petits, qui donneront des mâles et des grands qui engendreront des femelles. Or, depuis on a montré que la fécondation a lieu très précocement et antérieurement à la ponte.

D'autres recherches comme celles sur les œufs du ver à soie, par Mme Brocadello, et ceux de Russo sur le lapin, ont été soit controuvées, soit mises en doute.

Dans les cas normaux il n'existe actuellement aucun fait probant qui indique une détermination du sexe avant la fécondation.

L'état d'indifférence sexuelle primitive réelle, cadrerait assez bien avec l'existence de l'hermaphrodisme. Le fait que deux catégories de gamètes se forment côte à côte normalement chez de nombreux organismes, que l'hermaphrodisme réapparaît d'ailleurs à titre exceptionnel et rudimentaire chez les types gonochoriques, rend plausible que l'ébauche de la glande génitale soit réellement indifférente et qu'elle soit orientée dans un sens ou dans l'autre par une circonstance extérieure à elle, par un état de l'organisme qui influencerait sur elle (Caullery).

C'est l'hypothèse de *l'épigamie* qui prévaut encore, elle reste toujours la plus plausible. Elle répond aux apparences, puisque le sexe ne peut être reconnu que tardivement, elle satisfait l'esprit et le désir de pouvoir changer le sexe à volonté. Guidé par l'arrière-pensée d'en découvrir le mécanisme chez l'homme, c'est la solution qui était sentimentalement désirée (Caullery).

On cite souvent les travaux d'Emil Joung sur les Batraciens, qui réussit par des régimes variés, à élever le pourcentage normal de 50 % de femelles à 92 % de fe-

melles. Cuénot et Miss Helen King, reprenant ces travaux obtiennent des résultats contradictoires et arrivent à la conclusion que le changement de régime n'apporte aucune modification à la proportion numérique du sexe.

Les grenouilles, crapauds et surtout têtards, sont d'ailleurs un matériel peu favorable à ces expériences. Hertwig et Witch ont montré qu'il existe un *hermaphrodisme passager*, au cours du développement les ovocytes se résorbent et évoluent en testicule.

Il y a là une inversion sexuelle post-embryonnaire coïncidant avec un caractère de race. Ils distinguent deux races, une race indifférenciée, formée de 100 % de femelles ou d'hermaphrodites et une race différenciée dont la descendance est formée de 50 % de mâles et 50 % de femelles. Les croisements montrent que la différence résulte avant tout de la constitution génétique des mâles.

En 1914, Balzer fait des fécondations artificielles de Bonellie. Le dimorphisme sexuel est très net. La femelle est grande à structure morphologique complexe, le mâle est petit et se trouve logé dans les voies génitales de la femelle. Les résultats sont variables suivant qu'on effectue les fécondations dans l'eau de mer pure ou additionnée d'un fragment de trompe, on obtient alors 100 % de femelles dans l'eau pure et jusqu'à 95 % de mâles dans un cristalliseur contenant de la trompe de femelle ou de l'extrait de trompe.

La durée de contact avec la trompe intervient également, une durée de six heures donne un pourcentage de mâles moindre et un grand nombre d'intersexués.

La détermination du sexe nous apparaît ici comme véritablement postérieure à la fécondation, la différenciation de la larve reste conditionnée par des facteurs du milieu.

Caullery et Comas étudiant la répartition des sexes dans l'espèce *Paramermis contorta*, parasite du ver rouge des pêcheurs, constatent que le sexe dépend dans une large

mesure du nombre de parasites simultanés et vraisemblablement des conditions de nourriture qui en résultent.

Dans le cas d'un seul parasite on ne trouve pour ainsi dire que des femelles : 277 femelles et 71 mâles.

Dans le cas des deux parasites il y a sensiblement égalité numérique des sexes ; à partir de trois parasites, on trouve une prédominance de plus en plus forte des mâles. On peut admettre que dans le cas d'un seul parasite, les mâles génotypiques ont été inversés en femelles phénotypiques, que représentent peut-être les nombreux intersexés de ce lot ; dans le cas des deux parasites, le génotype n'est pas altéré.

Hemër et Christle font des constatations analogues chez certains Nématodes, parasites des Sauterelles. Dans une étude sur l'évolution des Monstrillides, crustacés copepodes, parasites des Annélides, Malaquin montre que le sexe du parasite, lors de son développement dans les vaisseaux sanguins de l'autre, se trouve déterminé par le nombre de parasites et les conditions de nutrition. La pénurie des réserves et les échanges rapides favorisent l'apparition des mâles.

Dernièrement Holdaway vient de découvrir chez un insecte Braconide parasite des Diptères, qu'il existait une corrélation très nette entre la taille des pupes parasitées et le sexe des parasites qu'elles portent. Dans les grandes pupes les parasites sont presque tous du sexe féminin. Ils sont mâles chez les pupes de petites tailles.

L'ensemble des résultats montre que dans un nombre de cas très limité le sexe n'est pas irrévocablement fixé lors de la fécondation et que les conditions du milieu qui agissent sur la larve peuvent le modifier. Ainsi des individus génotypiquement femelles deviennent par l'action du milieu phénotypiquement mâles ou inversement.

Mais dans la grande majorité des cas aussi bien dans le règne végétal qu'animal, le sexe dépend du patrimoine héréditaire des deux parents et de leur fusion.

DETERMINATION SYNGAMIQUE DU SEXE

C'est-à-dire, résultant de la fusion et de l'addition des potentialités des deux gamètes.

Suivant que tel spermatozoïde, ou tel ovule sera fécondé, il y aura une combinaison différente. La composition physico-chimique de l'œuf résultant de la fécondation produira des réactions suivant deux rythmes différents, aboutissant à la réalisation d'une potentialité mâle ou femelle. Un rythme exclut l'autre.

Le développement se fait donc en partant d'une origine commune pour les deux sexes, suivant que le germe sera lancé dans une direction ou dans l'autre il réalisera un sexe mâle ou femelle.

Nous aurons à revenir sur cette notion lors de la description des caractères sexuels et des hormones ambosexuelles. Tout germe étant bipotentiel, l'une des possibilités masque l'autre. Un certain nombre de faits bien que spéciaux avaient donné une indication. La polyembryonie qui consiste dans la fragmentation de l'embryon issu d'un œuf unique, en embryons secondaires devenant autant d'individus définitifs. Elle fut signalée par P. Marchal chez un Hyménoptère, *Encyrtus fuscicollis*, parasite d'une chenille, la teigne du fusain. Un seul œuf produit une centaine d'*Encyrtus*. Or, les individus provenant d'un seul œuf sont tous du même sexe.

La polyembryonie existe également chez les Mammifères (Tatous). Elle fut mise en évidence par Patterson, Newmann et Fernandes.

Au stade de la vésicule blastodermique, il se différencie plusieurs embryons, 4 ou 9, suivant les cas. Or, ici encore tous les individus issus d'un même œuf sont du même sexe.

Dans l'espèce humaine, les vrais jumeaux caractérisés par la disposition particulière des enveloppes embryonnaires et la présence d'un seul corps jaune dans l'ovaire dérivent d'un seul œuf et sont toujours du même sexe. Les faux jumeaux qui naissent avec des enveloppes fœtales indépendantes et dérivent de deux œufs sont tantôt du même sexe, tantôt du sexe opposé.

Dans les cas de polyembryonie chez les animaux Gonochoriques tous les individus issus d'un même œuf sont du même sexe.

Le sexe paraît donc être une propriété de l'œuf existant avant toute individualisation des embryons, c'est-à-dire contemporain de l'état œuf lui-même.

On peut donc conclure que la détermination du sexe est réellement antérieure à la division des embryons et déjà fixé dans l'œuf lui-même.

A ce premier argument vient s'ajouter le fait élémentaire contenu dans le terme de la proportion numérique des sexes ou *sex ratio*, très voisine de l'unité. Cette égalité numérique des sexes 50 % de mâles et 50 % de femelles implique un mécanisme défini, toute perturbation de ce mécanisme changeant la proportion.

Ceci n'est vrai que si on prend en considération un très grand nombre d'individus.

Dans l'espèce humaine, les sexes sont répartis sans aucune règle parmi les descendants des diverses familles.

Tantôt il n'y a que des filles dans une famille, tantôt que des garçons, dans d'autres un mélange des deux, suivant toutes les proportions possibles.

Par contre, si on fait une statistique des naissances survenues pendant un an dans une grande population, on trouve approximativement autant de filles que de garçons.

Une indication a été fournie par la connaissance des lois de l'hérédité.

La considération des proportions numériques des deux

sexes a permis de poser le problème en langage mendelien (Guyenot).

Si on effectue un croisement entre un hybride Aa et un parent aa, la descendance est formée des mêmes types 50 % Aa et 50 % aa.

On peut alors supposer par analogie que l'un des sexes est hétérozygote, l'autre homozygote récessif, par rapport à un couple de facteurs de sexualité.

L'union entre une femelle et un mâle de même race se ramène alors à un croisement dans lequel un des sexes se comporte comme un hybride hétérozygote, formant deux espèces de gamètes en nombre égaux, gamètes avec ou sans facteur déterminateur du sexe.

L'autre sexe est pur, homozygote et forme une seule catégorie de gamètes, tous de même valeur et de potentialité identique.

Deux types de fécondation sont alors possibles, aboutissant dans le cas idéal à la réalisation des sexes en nombres égaux, caractéristique de tout croisement de retour Mendelien.

Toute l'hérédité du sexe peut être assimilée à un croisement homo-hétérozygotique.

Il est facile de représenter symboliquement ceci, si on admet un facteur de masculinité et un facteur de féminité ayant entre eux des rapports de dominance et de récessivité. Deux hypothèses sont alors possibles.

Dans un premier cas, c'est le facteur de féminité 'F' qui est dominant par rapport au facteur de masculinité 'm'. Dès lors, la femelle sera hétérozygote 'Fm' et le mâle homozygote récessif.

P Fm X mm

gamètes F m et m m.

Descendants 50 % Fm femelles + 50 % mm mâles.

Les gamètes mâles sont équipotentiels tandis que la disjonction répartit des facteurs 'F' et 'm' de la femelle entre les ovules. Il y a donc deux sortes d'ovules ; les uns

facteurs de 'F' que l'on peut considérer comme réalisateurs des femelles, les autres ayant le facteur 'm' produisent des mâles. L'égalité des sexes résulte de ce que les spermatozoïdes équipotentiels fécondent au hasard les ovules de l'une ou de l'autre catégorie.

Il est aussi vraisemblable d'admettre l'hypothèse inverse, d'après laquelle c'est le facteur de masculinité 'M' qui serait dominant et hétérozygote ; ce qu'on représentera par le schéma suivant :

P. ff X Mf.
gamètes f f Mf.

descendants "F", 50 % ff femelles + 50 % Mf mâles.

Il y aura alors deux sortes de spermatozoïdes 'M' producteurs des mâles et 'f' producteurs de femelles avec une seule sorte d'ovules. Aussi séduisante qu'elle soit cette conception, elle ne repose à son origine que sur des vues purement théoriques et sur la constatation de l'égalité numérique des sexes. La vérification directe qui consisterait à croiser entre eux les descendants hétérozygotes de façon à mettre en évidence par la disjonction leur constitution génotypique réelle est impossible. En effet, par la définition même des formules précédentes les individus hétérozygotes sont du même sexe. Tout espoir de vérification semble pour longtemps illusoire.

Depuis, deux ordres des faits sont venus confirmer la conception syngamique du sexe.

La démonstration a été fournie par des preuves cytologiques et par les résultats de l'étude génétique des croisements appropriés. Le sexe mâle ou femelle est transmis comme un autre caractère héréditaire en suivant les lois de Mendel.

Dès 1907 le botaniste Correns résout la difficulté apportant une vérification indirecte de l'hypothèse mendélienne.

Il effectue des croisements entre une plante à sexes séparés *Bryonia dioica* et une espèce hermaphrodite *Bryo-*

nia alba, la plante monoïque étant supposée dépourvue de tout facteur de sexualité. Si le raisonnement est exact, des croisements devront mettre en évidence lequel des deux sexes est hétérozygote chez *Bryonia dioica*.

a) Les descendants résultant d'une fécondation entre ovule de *Bryonia dioica* et pollen *Bryonia alba* sont tous des femelles. L'expérience nous montre donc que la dioïcité est dominante sur l'état hermaphrodite et que tous les ovules de *Bryonia dioica* ont le même facteur de féminité 'f', c'est-à-dire que les plantes de *Bryonia dioica* femelles sont homozygotes récessives 'ff' ;

b) Un croisement entre ovules de *Bryonia alba* et le pollen de *Bryonia dioica* donne une descendance se composant de 50 % femelles et de 50 % mâles.

Ici encore la dioïcité reste dominante. Mais si on considère les ovules de *Br. alba* comme neutres, le résultat ne peut pas être interprété autrement que par la présence chez *Bryonia dioica* de deux sortes de pollen de potentialité différente. La plante mâle aurait donc une constitution hétérozygote 'Mf' formant deux sortes de gamètes "M" (en nombre égal et de potentialité différente) de potentialité mâle et 'f' à potentialité femelle. Huhl obtient des résultats analogues au *Lychnis dioica* et une variété monoïque.

Bien que l'interprétation de ces expériences repose sur une hypothèse qui consiste à penser que la plante monoïque est sexuellement neutre, elle rend malgré tout très vraisemblable la conception mendélienne, d'après laquelle il s'agirait d'un sexe homozygote et d'un autre hétérozygote pour un couple de facteurs de sexualité. Ainsi chez la *Bryonia* c'est le sexe mâle qui est hétérozygote et dominant.

Dans le règne animal on ne trouve pas une expérience homologue mais voisine. Pfluger puis Hertwig avaient constaté que dans certaines races locales de grenouille,

on trouve parmi les têtards des mâles et hermaphrodites.

Les hermaphrodites ne le sont d'ailleurs que temporairement. Au cours de leur développement les ovocytes se résorbent et leur glande mixte évolue en testicule, si bien que tous à ce point de vue deviennent finalement des mâles. Il y a là une différenciation très tardive au cours du développement. Hertwig montre que dans certaines régions la descendance des grenouilles est formée de 50 % femelles + 50 % mâles (Davos) et que dans d'autres régions (Fribourg), la progéniture est constituée uniquement de femelles. Witchi appelle races différenciées celles qui donnent des mâles et des femelles, et races indifférenciées celles qui produisent uniquement des femelles ou des hermaphrodites.

Les croisements montrent que la différence résulte de la constitution génétique des mâles.

Si l'on féconde des ovules de la race indifférenciée par des spermatozoïdes de la race différenciée on obtient 50 % femelles et 50 % mâles. D'autre part, fécondés entre eux, les gamètes de la race indifférenciée ne donnent que des femelles, la différenciation en mâles ou femelles dans l'expérience précédente ne peut être due qu'aux *gamètes mâles* de la race différenciée qui doivent nécessairement être de 2 sortes et hétérozygotes.

Inversement une fécondation entre ovule de la race différenciée par du sperme de la race indifférenciée donne une descendance composée uniquement de femelles ou d'hermaphrodites.

Ceci est donc une preuve directe que la digamétie est nulle ou faible dans la race indifférenciée qui se comporte dans les croisements comme neutre.

Ces conclusions relatives à la différence de constitution génétique chez les mâles des grenouilles des différentes races se trouvent confirmées par des résultats de croisements entre individus normaux et hermaphrodites.

A ce point de vue Witchi effectue des croisements tout à fait comparables à ceux de Correns (sur la *Bryonia*). En fécondant les ovules d'une race différenciée (M) par du sperme d'hermaphrodite on obtient exclusivement des femelles, le croisement inverse, ovule d'hermaphrodite par le sperme de la race différenciée donne autant de mâles que de femelles, l'auto-fécondation entre hermaphrodites ne produit que de femelles ou des hermaphrodites.

Il y a donc homogamétie femelle et hétérogamétie mâle dans la race différenciée, la race indifférenciée se comportant comme sexuellement neutre.

Les remarquables expériences de Witchi confirmées par Piquet mettent en évidence l'importance capitale de la constitution génotypique dans la réalisation du sexe. Mais de plus, dans certains cas, comme chez les *Batrachiens* où le sexe dépend encore de la constitution génotypique, il reste malgré tout labile et accessible aux influences extérieures.

Une ponte de *Rana* (race différenciée) élevée à 21° a des sexes définis d'une façon précoce avec 50 % mâles + 50 % femelles : égalité numérique des sexes.

A 15° la différenciation est plus lente bien que complète, mais à 10° la différenciation est très tardive, toutes les larves présentent au début un ovaire caractéristique si bien qu'il y a au début 100 % de femelles puis une faible partie évoluera en mâles, d'autres en hermaphrodites.

L'élévation de la température à 27° agit en sens inverse. On assiste pendant la métamorphose à une véritable masculinisation des femelles et on pourrait finalement, semble-t-il, obtenir que des mâles.

La température semble agir en augmentant les processus cataboliques poussant les cellules à un développement rapide qui aboutit à la différenciation du tissu germinal en gonades mâles. Inversement l'abaissement de la température qui accroît les processus anaboliques et

par là augmente le développement au cours duquel les cellules germinales peuvent accumuler des réserves, donner une différenciation dans un sens femelle. D'autres facteurs extérieurs peuvent également intervenir, cependant l'alimentation n'intervient pas chez les grenouilles comme l'ont montré Gujenot et Ponse.

La vérification matérielle nous a été fournie par l'étude cytologique des gamètes qui montra une différence dans la répartition des chromosomes chez le mâle et chez la femelle.

Henking, en 1891, observe sur un Hémiptère (*Pyrrochoris aptera*) au moment de la division des spermatocytes un chromosome à allure spéciale ne se divisant pas et passant d'emblée dans une des pré-spermatites. A la division suivante, celle des pré-spermatites en spermatides, ce chromosome se divisera avec les autres de sorte que sur 4 spermatozoïdes issus d'un même spermatocyte, deux possèdent ces chromosomes (hétéro-chromosomes), et les deux autres en sont dépourvus. Il y a donc relativement à l'hétéro-chromosome deux catégories de spermatozoïdes produites en nombre égal, l'une avec hétéro-chromosome, l'autre sans hétéro-chromosome.

En 1902, Mac Clung suggéra l'idée que le dimorphisme chromosomique des spermatozoïdes devait être en rapport avec la détermination du sexe. Il émet l'idée que ces chromosomes X doivent engendrer les mâles. Ed Wilson développe cette idée, lui donne la forme précise et y rattache des cas qui semblaient d'abord très divergents, montrant que les chromosomes X introduisaient un dimorphisme suivant différents types.

Un premier type est réalisé chez *Protenor Belfragi*. Ce chromosome n'existe que chez la moitié des spermatozoïdes et dans tous les ovules.

Ovule nx + Spermatozoïdes $nx = 2$ nx X = Femelles

Ovule nx + Spermatozoïdes $n = 2$ nnx = Mâles

Les mâles sont hétéro-gamétiques, les femelles homogamétiques ; les mâles ne renferment qu'un seul chromosome X. Celui-ci leur vient de l'ovocyte, c'est-à-dire que leurs hétéro-chromosomes sont d'origine maternelle. Nous reviendrons sur ces détails d'une importance fondamentale lorsque nous traiterons l'hérédité liée au sexe.

Un deuxième mode plus complexe, est celui que l'on rencontre chez un autre hémiptère (*Lygaeus bicrurus*) ainsi que chez *Drosophila mélanogaster*. Le dimorphisme des spermatozoïdes consiste en ce qu'une moitié d'entre eux renferme un chromosome spécial X et l'autre moitié un élément correspondant très petit que Wilson désigna par Y. Tous les ovules sont semblables et renferment un chromosome X. La fécondation réalisera donc également deux combinaisons :

Ovule nx + Spermat. nx = 2 n x = Femelles

Ovule n + x + Spermat. ny = 2 n xy = Mâles

(type extrêmement important car il est à la base des travaux de génétique de Morgan).

Un type tout à fait différent est celui réalisé chez les papillons et les oiseaux, c'est le type *Abraxas grossulariata*. C'est le mâle qui renferme la paire normale de chromosomes X et c'est la femelle qui est hétéro-gamétique, possédant des gamètes moitié pourvus, moitié dépourvus de chromosome X. Cette disposition a été observée par Doncaster, Balzer, Hance, etc... chez les oiseaux et les papillons.

Le coq renferme deux grands chromosomes X qui sont les plus longs de tous, tandis que la poule renferme un X semblable à celui du coq et un chromosome Y très petit. Dès lors deux sortes de combinaisons sont possibles :

Ovule nx + Spermat. nx = nnxx = Mâles

Ovule ny + Spermat. nx = nnxy = Femelles

Le dimorphisme sexuel des hétéro-chromosomes a été constaté chez un très grand nombre d'insectes, de Myriapodes, d'Arachnides, de Crustacés, de Mollusques et de

Vers. Il a été retrouvé chez les Mammifères, l'Opossum (Jordan), le chat (Winiwarter), la souris (Guges). D'après Winiwarter, l'homme présente 47 chromosomes et la femme 48. L'espèce humaine appartient donc au type Drosophile, la transmission des maladies dont la distribution suit celle du chromosome X nous ont confirmé ces constatations cytologiques. Ce n'est pas l'origine du chromosome X qui compte mais le rapport quantitatif entre $2X$ et X .

Le mécanisme des chromosomes sexuels agit de manière à ce que le gène d'un des deux sexes de quantité et de force constante, se trouve associé soit à un, soit à deux gènes de l'autre sexe. Deux combinaisons différentes en résultent :

a) La force du second gène est inférieure ;

b) La force du second gène est supérieure à la quantité constante du premier gène.

Les gènes sexuels tiennent ainsi sous leur dépendance deux réactions simultanées et concurrentes dont la plus rapide détermine le sexe.

Tout se passe comme si le mécanisme qui règle la répartition des chromosomes sexuels, réglait en même temps le rapport quantitatif entre les gènes sexuels et en conséquence la vitesse des deux réactions déterminant le sexe.

Cette explication permet aussi de comprendre les faits qui paraissaient faire exception et où la localisation du chromo X nous apparaît seulement comme étant corrélative au sexe.

Certains Pucerons du genre *Phylloxera* à parthénogénèse cyclique présentent deux sortes d'œufs : des grands à deux chromosomes X qui donnent des femelles, et des petits à un X donnant des mâles. Les œufs ne diffèrent donc pas seulement par leur morphologie chromosomique mais également par leur taille et l'ensemble de leur structure. Chez *Rhabditis nigrovenosa*, parasite hermaphrodite, on voit des cellules à deux chromosomes X se dif-

férencier indifféremment en oogonies ou spermatogonie. Y a-t-il là une contradiction à la théorie chromosomique ?

Non, la contradiction n'est qu'apparente. La formule génétique n'est pas déterminée par la morphologie de la glande génitale, mais également par des conditions générales du métabolisme qui l'incitent à évoluer en testicule ou en ovaire (Guyenot).

Le sexe dépend en général des facteurs génétiques avec une détermination définitive dans l'œuf fécondé. Chez quelques espèces le sexe dépend encore des facteurs héréditaires et est également déterminé à la fécondation, mais certaines conditions du milieu peuvent vaincre les caractères héréditaires et entraîner un développement phénotypiquement différent. Cette labilité du sexe n'est qu'une atténuation confirmant la notion de la bipotentialité du germe. On peut admettre qu'un sexe ne résulte pas uniquement de la présence ou de l'absence de l'hétérochromosome mais d'un processus beaucoup plus complexe vraisemblablement d'ordre physico-chimique. Le chromosome sexuel n'étant qu'un indice révélateur morphologique d'un dimorphisme plus complexe non analysable dans l'état actuel de la science.

HEREDITE LIEE AU SEXE ET TRANSMISSION DE MALADIES FAMILIALES CHEZ L'HOMME

Parallèlement aux deux types de dyssymétrie des chromosomes sexuels, il existe deux types d'hérédité. Hérédité qui consiste en ce qu'un caractère somatique défini ne suit pas dans les croisements, les simples procédés de l'hérédité mendélienne, mais suit exactement la distribution des chromosomes X, elle résulte de l'union insoluble du gène déterminateur du sexe et du gène porteur d'un caractère somatique déterminé.

Un premier type est celui appelé habituellement type *Drosophila* car c'est chez cet insecte que l'on en connaît les exemples les plus typiques depuis les recherches de Morgan. C'est également le type qui est réalisé chez l'homme.

Effectuons un premier croisement entre un individu à œil rouge et un à œil barred (*Drosophila*).

1^{er} croisement :

P	femelle rouge	× mâle barred
F ₁	femelles réniformes + mâles rouges	
F ₂	1/4 femelles rouges + 1/4 femelles réniformes + 1/4 mâles rouges + 1/4 mâles barred	

Si l'on avait affaire à un croisement suivant l'hérédité mendélienne typique, on devrait avoir une F₁ composée de femelles et mâles réniformes, et une F₂ comprenant 1/4 mâles et femelles rouges : 1/2 mâles et femelles réniformes : 1/4 mâles et femelles barred.

2° Croisement réciproque :

P		femelle barred	× mâle rouge
F ₁		femelles réniformes + mâles barred	
F ₂		1/4 mâles barred + 1/4 mâles réniformes	
		+ 1/4 femelles barred + 1/4 femelles rouges	

Nous voyons que dans le premier croisement les mâles sont rouges, dans le 2° croisement les mâles sont barred.

En ce qui concerne la deuxième génération, elle comprend dans un cas des femelles rouges, dans le deuxième cas des femelles barred.

Dans les deux cas les femelles sont du type réniforme, c'est-à-dire plus ou moins intermédiaires, elles sont donc hétérozygotes, ce qui montre d'ailleurs leur comportement dans les croisements. Les mâles qu'ils soient rouges ou barred restent homozygotes et se comportent comme tels dans les croisements.

Un mâle rouge croisé avec une femelle rouge donnera une rouge pur, ainsi qu'un mâle F₁ barred croisé avec une femelle barred donnera une descendance uniformément barred.

Les femelles sont hétérozygotes ayant des facteurs, venant des deux parents, les mâles sont homozygotes n'ayant qu'un seul facteur qui leur vient apporté par la mère (criss. cross).

Ces particularités sont facilement compréhensibles si on admet que le facteur rouge et le facteur barred sont contenus dans les chromosomes sexuels.

La femelle possède deux chromosomes X renfermant chacun le facteur 'r' aura la formule Xr Xr, le mâle n'ayant qu'un seul chromosome n'aura qu'un seul facteur alléomorphe Xb Y.

Le premier croisement peut se résumer de la façon suivante :

P. femelle $XrXr \times$ mâle XbY
 F₁ $XrYb + XrX =$ femelles réniformes
 $XrY + XrY =$ mâles rouges

Les mâles sont rouges comme la mère n'ayant qu'un seul chromosome X apporté par l'ovule maternel.

Deuxième croisement : La femme barred à la formule $XbXb$, le mâle rouge XrY .

P. femelle $XbXb \times$ mâle XrY
 F₁ $XbXr$ et $XrXb =$ femelles réniformes
 XbY et $XbY =$ mâles barred

Les mâles sont dans ce cas également homozygotes n'ayant qu'un seul chromosome d'origine maternelle.

Nous avons là une explication très simple de toutes les particularités de ces croisements, ainsi qu'une démonstration presque mathématique de la conception factorielle de l'hérédité. Ce mode d'hérédité liée au sexe s'observe chez les vertébrés et chez l'homme.

Certaines maladies héréditaires suivent le type de transmission et ceci est concordant avec les constatations cytologiques de Winiwarter, montrant l'existence de 2 X dans le sexe femelle et d'un seul X chez le mâle.

Chez les papillons et oiseaux où le dimorphisme des gamètes porte sur la femelle et où le mâle reste homozygote, l'hérédité liée au sexe suit les mêmes règles, à cette différence près que le mécanisme est inversé ; c'est le type *Abaxas grossulariata*.

Le parallélisme entre les faits génétiques et les observations cytologiques, arguments indiscutables en faveur de la théorie chromosomique et par là de la conception syngamique du sexe, s'est trouvée confirmée par l'étude des cas exceptionnels de non-disjonction.

Dans un travail remarquable, Bridges a montré que toute perturbation dans la distribution des hétéro-chromosomes (non-disjonction, attachement ou rupture de cette liaison, translocation) est immédiatement suivie

d'une modification dans la distribution des facteurs qu'ils contiennent.

Parmi les maladies qui suivent ces modes d'hérédité on peut citer le Daltonisme, l'Hémophilie, certains cas de Nystagmus, et l'atrophie du nerf optique. On sait que l'hémophile se rencontre uniquement chez les hommes bien qu'il soit transmis exclusivement par les filles. Si un homme hémophile épouse une femme saine, tous les enfants seront sains au moins en apparence. Tous les fils le seront d'une façon définitive, les filles saines en apparence mariées à des hommes sains (purs) auront leurs filles saines mais une moitié de leurs fils malades. L'explication est simple, le père malade possède un seul chromosome X renfermant le facteur pathologique 'm'—Xm—O. La mère saine a deux chromosomes X, donc de formule Xs Xs.

P. femme Xs Xs + homme Xm—O.

F1 Xs Xm = femme saine porteuse du chromosome m.

Xs—O = mâle sain définitivement ayant des Xs de leur mère.

Les filles Xs Xm apparemment saines en épousant des mâles sains Xs—O auront la descendance suivante :

P femme (Xs Xm) + homme Xs—O.

F1 (Xs Xs) = femme saine pure + Xs Xm, femme porteuse de 'm' + Xs—O = homme sain pur + Xm—O = homme hémophile.

Ce facteur Xm vient de la mère hétérozygote et apparemment saine. La maladie se manifeste donc chez la moitié des descendants mâles. L'hérédité du Daltonisme se fait suivant le même schéma, à cette différence près que les femmes peuvent également être atteintes. Si une fille ayant eu un père malade, c'est-à-dire porteuse de l'anomalie Xm Xs épouse un homme malade, ce qui peut

facilement se réaliser dans une union consanguine, la moitié des garçons et des filles sera malade.

P. femme $Xs Xm$ + homme $Xm—O$.

Fi $Xs Xm$ = femme saine porteuse de 'm' + $Xm Xm$
femme malade + $Xs—O$ homme
sain + $Xm—O$ = homme malade.

Enfin, une fille malade née d'une semblable union épousant un homme sain aura des fils qui seront malades et des filles apparemment saines, mais porteuses du facteur 'm'.

P. femme ($Xm Xm$) + homme $Xs—O$.

Fi ($Xs Xm$) = femme saine porteuse de 'm'
 $Xm—O$ mâle malade le facteur
'm' lui venant de la mère.

La génétique nous apporte ici une explication claire et simple d'un cas complexe qui avait si longtemps dérouté la sagacité des médecins et donné lieu à tant de théories fantaisistes.

Le but immanent de toute fonction sexuelle et par conséquent aussi de l'amour sexuel est de la reproduction de l'espèce et comme l'a fort bien défini Forel, « pour son bonheur l'humanité doit désirer se reproduire d'une façon qui élève toutes les facultés physiques et mentales de l'homme, tant au point de vue de la santé et de la force corporelle qu'à ceux du sentiment de l'intelligence, de la volonté, de l'imagination créatrice, de l'amour du travail, de la joie de vivre et du sentiment de la solidarité sociale ».

Le médecin si souvent consulté par des parents conscients de leur devoir, peut et doit les conseiller. Les progrès de la génétique lui permettront d'éliminer par un choix judicieux certaines unions consanguines qui vont directement vers la transmission des maladies héréditaires, malheur des familles et fléau de l'humanité.

CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES

APERÇU EMBRYOLOGIQUE SUR LE DÉVELOPPEMENT DES GONADES. — LA DYSHARMONIE DE CROISSANCE. — ISOMORPHISME JUVÉNILE. — CARACTÈRES SEXUELS SECONDAIRES PRÉCOCES OU INFANTILES. — DIMORPHISME PERMANENT. — CARACTÈRES SEXUELS SECONDAIRES EXCITÉS PAR L'ACTION DES GONADES. — CARACTÈRES SEXUELS INHIBÉS PAR L'ACTION DE L'OVAIRE. — LA NOTION DES SEUILS DIFFÉRENTIELS. — CARACTÈRES SEXUELS SECONDAIRES EXCITÉS PAR L'ACTION DU TESTICULE. — VARIATIONS DE LA SENSIBLE LOCALE. — CARACTÈRES AMBO-SEXUELS. — ONTO-GÉNÈSE DES CARACTÈRES SEXUELS SECONDAIRES.

CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES

Le sexe résultant de l'addition de deux potentialités et de leur concurrence, entraîne le développement suivant deux rythmes différents. Ayant un patrimoine héréditaire double, il n'y a rien d'étonnant à ce que le jeune conserve une certaine bi-potentialité, la différenciation sexuelle pouvant rester un certain temps hésitante. L'évolution cytologique de la glande et les résultats expérimentaux par greffe nous fournissent la confirmation de ce raisonnement.

Cependant la plupart des auteurs qui ont étudié le problème de la sexualité se sont basés sur la notion, résultant d'une observation trop superficielle, que la sexualité est dominée par une distinction tranchée entre les deux sexes, par une différence constante par les conduits généraux et les caractères sexuels morphologiques.

Analysant les organismes évolués, ils constatent des différences considérables entre les gamètes mâles et les gamètes femelles (différences d'ailleurs purement morphologiques). De là il n'y avait qu'un pas à conclure que les individus porteurs de produits différents, devaient être également distincts entre eux.

Cette conception arbitraire ne tient pas compte du fait que de nombreux protozoaires et Thallophytes, quoique se reproduisant sexuellement ne présentent aucune différence entre les individus qui s'accouplent. C'est une théorie simpliste et étroite incapable d'expliquer l'hermaphrodisme ou la parthénogénèse si répandue dans les différents groupes zoologiques, ni les cas de l'inversion du sexe. Nous ne connaissons pas cette rigidité à la matière vivante. La matière vivante nous apparaît comme un complexe grossièrement identique chez les différents

groupes, ses réactions étant déterminées par des conditions de métabolisme.

Partant de la notion erronée d'un dimorphisme sexuel fondamental, on créa un type mâle auquel on légua immédiatement une hormone mâle spécifique et s'opposant nécessairement à l'hormone femelle.

Bien que chimiquement non déterminées, on localisa ces sécrétions dans des cellules histologiquement désignées et spécifiques. Par contre un certain nombre de faits ne cadrant pas avec l'hypothèse parce que lesdits phénomènes étaient également influencés par la gonade mâle ou femelle échappèrent ou furent expliqués comme étant « des particularités génotypiques ».

Ces notions qui restèrent longtemps classiques se retrouvent encore actuellement chez de nombreux biologistes.

Ainsi, G. Maranon qui repousse à cause de son caractère artificiel la différence tranchée des sexes, voit malgré tout dans chaque individu un mélange hétérogène de caractères sexuels différentiels. Dans un récent ouvrage, Maranon écrit : « La féminité est une étape intermédiaire entre l'adolescence et la virilité. La virilité est une étape terminale dans l'évolution sexuelle. Tout homme pour cesser d'être un enfant et devenir un homme doit donc passer par une phase de féminité plus ou moins marquée. Toute femme, si son cycle vital s'accomplit entièrement, voit à la fin de son évolution sa féminité s'affaiblir et les indices mâles surgir des ruines de celle-ci ».

Niant l'idée de l'opposition sexuelle dans l'espèce il s'évertue à la rétablir au cours du développement individuel, situant ainsi le problème sexuel dans un cadre encore beaucoup plus étroit.

Délaissant ces considérations théoriques, mais nécessaires, nous aborderons d'abord l'embryologie des gonades, puis les caractères morphologiques sexuels chez le jeune et l'adulte. Nous passerons rapidement en revue

leurs particularités anatomiques, physiologiques et histologiques, leur croissance si spéciale, pour insister plus longuement sur leur déterminisme et leur rapport avec les sécrétions hormonales.

DEVELOPPEMENT EMBRYOLOGIQUE DES GLANDES GENITALES

L'évolution de la glande génitale est à la fois significative et explicative. Chez les vertébrés, la glande génitale naît sous forme de cellules identiques dans les deux sexes : gonocytes primordiaux qui émigrent rapidement vers l'ébauche génitale. Très rapidement, l'ébauche sexuelle subit des modifications structurales, modifications architecturales, qui sont très précoces et semblent précéder les modifications cytologiques.

Chez le mâle, les modifications sont peu importantes au début et consistent dans la transformation du tissu cortical en tissu fibreux qui donne l'albuginée et, en même temps, dans une disparition de l'épithélium superficiel ; ces modifications sont lentes et la différenciation est progressive.

Lorsque l'évolution se fait au contraire en ovaire, cet épithélium devient le siège de nouvelles poussées de gonocytes qui donneront chez les mammifères les cordons de Pflüger.

Ainsi, chez les mammifères, seule la glande femelle présente des poussées assez fortes, massives, qui sont limitées à la période embryonnaire chez la femme et la chatte (Winiwarter) mais semblent pouvoir se reproduire au cours de l'existence.

Les poussées secondaires chez l'adulte furent vérifiées par Champy, chez les Cétacés carnassiers et divers Marsupiaux ainsi que chez les Oiseaux, les Reptiles et les Batraciens.

Cette première différenciation en ovaire se caractérise donc par des poussées accessoires des gonocytes et par leur développement rapide en même temps qu'il y a atrophie plus ou moins complète des cordons mâles.

Chez les jeunes grenouilles (Pflüger) et chez les tritons (Champy), cette première différenciation n'est pas aussi irrévocable. Champy voit chez des mâles de tritons l'épithélium germinatif persistant se remettre à fonctionner et donner lieu à une inversion du sexe complète allant jusqu'à la ponte.

Chez les oiseaux, l'ovaire droit se développe en testicule lorsque l'on fait l'ablation de l'ovaire fonctionnel gauche (Zawadowsky). On comprend cela aisément car la glande atrophiée est inhibée par l'ovaire gauche à un stade précoce avant les poussées accessoires, ne renfermant que des cordons primaires à potentialité plutôt mâle.

Chez les mammifères, le point de virage paraît beaucoup plus décisif, avec une inhibition d'origine hormonique particulièrement nette dans le cas du Free-Martinsme (Lillie).

Chez les autres vertébrés, Poissons ou Batraciens (mâles), le déterminisme cyto-sexuel reste longtemps hésitant. Il est fréquent de rencontrer dans le jeune, une ébauche mâle avant et surtout après la métamorphose des gonocytes évoluant dans un sens oviforme. Champy en a signalé plusieurs cas chez *Rana Esculenta* ainsi que chez le triton *punctatus* et le triton *alpestris*.

Chez les mammifères on voit souvent une transformation des petites cellules germinatives en grandes cellules ressemblant beaucoup à des ovocytes mais qui dégèrent rapidement (Lévy). Cependant chez le chat, Reynaud puis Champy ont signalé de grandes cellules oviformes qu'on retrouve chez les animaux ayant de longues périodes d'aspermatoγένèse.

La différenciation cytologique des gonades nous appa-

raît comme un phénomène très voisin dans les deux sexes. Le point de virage est plus ou moins précoce et complet suivant l'espèce envisagée semblant rester chez certaines espèces au moins, accessible aux conditions extérieures.

A la période de maturité, le flottement disparaît et la différenciation sexuelle se fait dans un sens bien déterminé. L'évolution sexuelle se fait alors suivant trois types :

1° Le type synchrone (lamproie) ;

2° Le type annuel à poussée brusque (grenouille et triton). L'ovogénèse est progressive pendant que la spermatogénèse s'établit brusquement et ne dure que peu de temps, elle s'arrête comme une réaction en équilibre dès qu'une certaine quantité de spermatozoïdes est atteinte (Champy) ;

3° Le type permanent, celui des mammifères et de beaucoup d'oiseaux.

En réalité, la spermatogénèse bien que permanente présente des alternatives saisonnières dans son intensité et son fonctionnement.

Mais, quel qu'il soit le type de la spermatogénèse, elle est toujours précédée par ce qu'on appelle depuis Prenant la pré-spermatogénèse. Chez les Batraciens on voit apparaître longtemps avant la maturité des spermatogonies secondaires, des spermatocytes ; le processus maturatif s'arrête là pour ne reprendre que longtemps après, au moment de la maturité. L'arrêt spermatogénétique est indépendant de toute cause extérieure.

Chez les mammifères, on retrouve les mêmes arrêts de spermatogénèse, à cette différence près qu'un certain nombre d'éléments spermatocytes arrêtés dégénèrent. En même temps que la spermatogénèse s'établit il y a une augmentation notable du poids de la gonade.

La maturité sexuelle ne diffère donc pas pour cette règle essentielle chez les deux sexes. Elle s'établit plus

progressivement chez la femelle que chez le mâle, où le caractère progressif est cependant marqué par la période de pré-spermatogénèse.

Parallèlement ou secondairement à l'individualisation des gonades apparaissent des différences sexuelles somatiques portant sur les conduits génitaux et les caractères sexuels secondaires.

Deux sortes de mécanisme sont possibles : soit soma sexualisé en lui-même, soit soma neutre, mais sexualisé par la sécrétion des gonades.

Les deux sexes sont rarement parfaitement semblables. On rencontre parmi les oiseaux, les reptiles et les poissons des cas où les sexes sont très semblables, mais en réalité une analyse correcte permet de découvrir de légères différences. Dans d'autres cas le dimorphisme sexuel est très accentué pouvant porter sur l'ensemble du corps, sur sa taille et sur sa forme. Le dimorphisme extrême se rencontre habituellement chez les animaux parasites et chez certains crustacés isopodes.

LA CROISSANCE DES CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES DYSHARMONIE DE CROISSANCE

L'apparition des caractères sexuels secondaires est généralement progressive et continue ; la progression est continue ou discontinue suivant qu'elle résulte d'une cause génétique ou hormonique. Dans certains cas, comme chez les insectes, la progression est discontinue, s'accroissant à chaque mue. La différenciation est subite chez les insectes à métamorphose complète (Coléoptères et Hyménoptères), ne se trouvant réalisée que chez l'animal complètement développé.

La progressivité de leur apparition fait que leurs manifestations rentrent dans le cadre de la croissance. En analysant une série d'appendices différentiels des sexes, dans différents groupes zoologiques, on est frappé par le fait que la proportion détaillée entre cet appendice et l'ensemble du corps varie considérablement. Or, dans les phénomènes de croissance ordinaire, la longueur d'un organe varie proportionnellement à la longueur générale du corps. Il y a un parallélisme harmonique entre la croissance globale et celle d'un organe considéré.

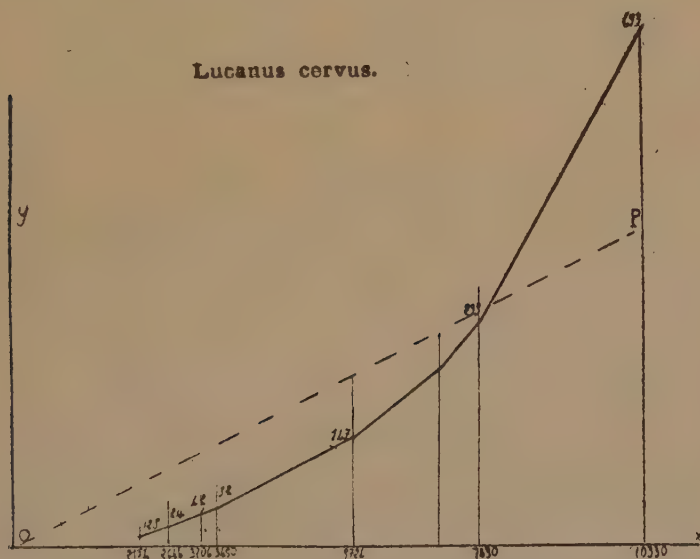
Champy, par des observations sur les Coléoptères, met en évidence que les caractères sexuels secondaires subissent une croissance hétérogonique ou dysharmonique. Les Arthropodes et plus particulièrement les Coléoptères à grandes différences sexuelles sont, à cet égard, un matériel de choix.

Ainsi lorsqu'on établit chez un mâle de *Lucanus cervus*, le rapport entre la longueur des mandibules et celle d'un organe que l'on peut considérer comme proportionnel à la taille générale comme les élytres, ces rapports varient de 0,50 à 1,11 ; de plus il varie de façon continue.

Si on observe un lot de *Lucanides* mâles de taille croissante et qu'on compare encore la longueur des élytres à la dimension des mandibules, on voit qu'il n'y a pas un simple rapport de proportionnalité, mais que la taille des mandibules varie plus vite que celle du corps entier.

Les femelles ont parfois une ébauche d'appendice aussi longue que celle des mâles jeunes, mais différente car, pour une taille donnée, elle présente un rapport beaucoup plus faible que chez les mâles de la même taille. Ces rapports forment encore une série continue mais toute différente de celle des mâles.

Chez un crabe africain *Gelasimus*, où le mâle présente une grande pince et une toute petite, le rapport du poids du corps et de celui de la pince ne varie pas avec la

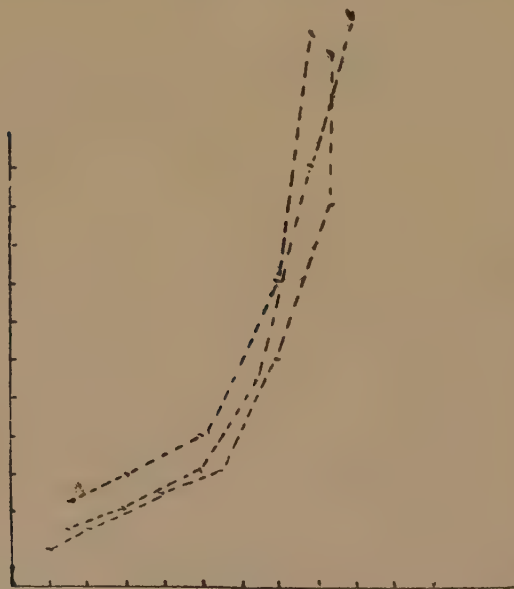


Courbe relative aux *Lucanes* (*L. cervus*). En abscisses : 2 millimètres = 100 millimètres cubes de volume du parallélépipède circonscrit au corps ; en ordonnées : 4 millimètres = 1 millimètre cube de volume du parallélépipède circonscrit à l'une des mandibules. — OP, ligne représentant la croissance d'un caractère théoriquement proportionnel. Réduction ultérieure à la justification.

racine cubique, mais varie davantage. La même variation continue et disproportionnée se retrouve avec toute sa netteté chez *Dynastes hercules* (Champy).

Par des pesées, on peut établir la courbe des variations de volume de l'appendice sexuel en fonction du volume du corps.

Qu'il s'agisse des *Dynastes*, des *Lucanides* ou de toute autre espèce, la courbe obtenue est toujours une parabole, tandis que la variation d'un organe quelconque qui varie proportionnellement au volume du corps est représentée par une ligne droite ascendante.



Graphique de la régression de la crête en fonction du poids des trois *T. cristatus* capturés en belle parure et tenus captifs au laboratoire.

Les femelles constituent une série à part, caractérisée par des apports moins élevés pour une même taille que les mâles. La croissance dysharmonique existe dans des groupes très divers portant sur différents organes et semble correspondre à une zone susceptible de croître et qui, dans quelques cas, peut croître sous l'influence

d'un facteur propre au mâle, ce qui lui donne cette irrégularité (Champy).

La dysharmonie de croissance se rencontre aussi chez l'ensemble des vertébrés (queue des tritons, nageoires des poissons, bois des mammifères), la loi se vérifiant d'une façon générale.

FACTEURS DYNAMIQUES QUI REALISENT LA DYSHARMONIE

En 1926, Champy annonce les lois d'action de l'hormone sexuelle et en montre la conséquence morphologique, définissant ainsi le variant sexuel :

« Tout phénomène de croissance qui est différentiel des sexes dans une espèce donnée (ceci ne préjuge pas de son mécanisme et de sa genèse par excitation ou inhibition). »

Les variants sexuels sont des régions de prédilection variable avec l'espèce considérée et, comme l'a montré Champy, il importe de considérer dans un organe donné le phénomène de croissance qui a varié et les propriétés du réactif à la sensible locale.

Il peut intervenir pour les variants, un facteur nouveau, qui agit comme une accélération constante, d'où la courbe parabolique. Ce facteur propre au mâle qui agit comme un catalyseur spécifique et qui conditionne la croissance dysharmonique, dépend de l'hormone sexuelle qui agit à doses supra-maximales.

Le résultat quantitatif dépend également de l'équilibre nutritif, des variations de la teneur du milieu intérieur en matériaux, ce qui ne peut être révélé que lorsque l'organe est entièrement réversible comme chez les tritons (Champy).

Ce n'est qu'en raison du variant sexuel qu'un phénomène de croissance peut être dysharmonique. Cela nous explique pourquoi des mâles à peine plus grands que d'autres présentent des différences très marquées de leurs caractères sexuels secondaires. Ainsi un cerf de dix ans, à peine $1/10^e$ plus grand qu'un cerf d'un an, a des bois vingt à vingt-cinq fois plus grands.

La dysharmonie de croissance s'explique par le fait que le testicule agit sur le mâle normal très au-dessus du seuil de la zone liminaire à la façon d'un facteur constant. Cependant chez la femelle les variants sexuels ne subissent pas une croissance dysharmonique étant inhibée par la chalone.

La dysharmonie de croissance se présente d'ailleurs moins comme un phénomène de croissance, que comme un phénomène de dysharmonie nutritive.

L'influence nutritive est particulièrement démonstrative chez les tritons, susceptibles comme les batraciens de supporter des variations nutritives considérables. Si on recueille dans la nature des mâles de triton, on voit que les crêtes et l'ensemble de la parure de noce sont d'autant plus développés que les exemplaires sont plus grands. Enfermés au laboratoire, ils perdent leur parure de noce en quelques jours, et d'autant plus vite qu'ils sont dans des conditions moins bonnes (manque d'espace, température élevée, aération insuffisante) (Champy).

Des nombreuses observations de Champy sur différentes espèces de tritons il résulte que : 1° La régression de la crête ou de la parure de noce chez les animaux captifs s'accompagne d'une diminution de poids. 2° Les caractères les plus développés et les plus différenciés sont les plus dysharmoniques, la sensibilité à la captivité étant en rapport inverse avec la longueur de la crête de l'espèce considérée, plus grande chez le triton *punctatus* que chez le triton *cristatus* ou *alpestris*. 3° La régression des crêtes, phénomène inverse de la croissance dyshar-

monique est rapide pour la première diminution de poids, lente pour les dernières.

Chez le triton punctatus ou le triton cristatus, les premières diminutions de la longueur de la crête en partant d'états maximaux sont très rapides et s'accompagnent d'une diminution de poids très faible et à peine sensible. Plus tard, lorsque le poids diminue davantage, les régressions sont très faibles, d'où l'allure parabolique de la courbe et dysharmonie en sens inverse.

Les modifications histologiques des crêtes et des palmures sont intéressantes à signaler : l'œdème ne disparaît pas complètement, il est seulement réduit, les mitoses cessent dans l'épithélium et les leucocytes deviennent très abondants.

Pour toutes ces raisons, Champy pense que la dysharmonie est un phénomène d'ordre nutritif où la teneur du milieu en matériaux nutritifs joue le rôle essentiel.

Nous voyons donc dès maintenant, en ce qui concerne l'action de l'hormone sexuelle intervenir deux facteurs : 1° L'un hormonique qui agit selon la loi du tout ou rien de Pezard (loi qui n'est vraie qu'approximativement, car dans la zone des seuils de Pezard il n'y a pas d'*accident* vertical, mais simplement une ascension très rapide dessinant une courbe en forme de « S »). 2° Un facteur nutritif qui influe sur la quantité des variants sexuels.

Les hormones n'agissent donc pas d'une façon spécifique ; elles apparaissent tardivement au moment de la maturité et prennent une fausse apparence d'hormone spécifique d'un sexe quand l'autre est privé de la sensible locale.

ANALYSE DES CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES

Depuis que Goodale (1913) a montré que la castration des oiseaux femelles entraîne la masculinisation du plumage, un très grand nombre d'auteurs ont analysé ses recherches. Les travaux les plus complets sont ceux de Pezard et de ses élèves Sand, Caridroit, Regnier, ainsi que ceux de Champy et de Zawadowski.

L'inhibition du plumage mâle chez la femelle résulterait de l'action d'une substance ou propriété hormonale d'origine ovarienne appelée chalone (Schafer). L'action inhibitrice est rétablie par des transplants d'ovaires.

Selon Pezard la chalone agirait suivant la « loi du tout ou rien » ayant un seuil d'action très précis différent de celui des autres caractères (ergot), c'est la notion des seuils différentiels.

Caridroit, Regnier, Lacœur et Champy ont montré que l'ovaire, les œufs et surtout la folliculine étaient capables de se comporter comme une chalone vis-à-vis du plumage.

Le déterminisme du plumage semblait résolu dans l'ensemble, cependant certains faits cadraient difficilement, d'autres étaient nettement contradictoires.

Ainsi Goodale avait remarqué que chez les canards du type 'Rouën' où le mâle prend en été un plumage très voisin de celui de la femelle, la castration entraînait la persistance pendant l'été du plumage mâle d'hiver.

Le dimorphisme saisonnier des Passereaux (Champy et Bulliard) (Benoît), la parure de noce des Manettes restaient incompréhensibles de même que les résultats de la castration dans les races Sebright et Campine.

Une autre série de faits a été laissée de côté en particulier le cas du plumage juvénile des types femelles ou

d'un type spécial qu'on rencontre chez le mâle dans un certain nombre d'espèces d'oiseaux.

Dès 1932 Champy, puis en 1933 Champy et Demay abordèrent la question expérimentalement et arrivèrent à des conceptions nouvelles et suggestives.

ISOMORPHISME JUVENILE

L'isomorphisme juvénile a peu retenu l'attention des chercheurs. Pendant les premières semaines de l'existence, les jeunes mâles sont plus ou moins semblables aux femelles dans des espèces où le dimorphisme du plumage est accentué chez les adultes. L'identité se rencontre chez les faisans du genre *Phasianus*, chez les Nycthénières, encore plus longtemps chez les Thaumales et les paons, bien que la taille adulte soit depuis longtemps atteinte (Champy). L'apparition du plumage adulte, comme le montre l'examen histologique des glandes correspond à la première poussée de spermatogénèse, chez les espèces à isomorphisme juvénile prolongé et précède un peu cette première poussée si la pré-spermatogénèse est bien marquée. Chez les Nycthénières, il y a quelquefois un retard de six mois comme l'a vu Champy.

Chez la femelle des Nycthénières, qui a un plumage brun olive à fines pictures (sauf les plumes sous caudales qui présentent une rayure brunâtre assez systématisée), la huppe est noirâtre mêlée de brun. Le mâle présente sur le dos des plumes rayées de noir sur fond blanc avec un crayonnage en chevron très régulier, fin pour les plumes du dos, plus large pour la couverture des ailes. Les rétrécis les plus longues sont toutes blanches, les plumes ventrales sont noires à reflet bleu, la huppe est noire et longue.

Les jeunes restent d'abord identiques dans les deux sexes, vers l'âge de six mois commencent à apparaître

à la face ventrale des plumes noires et quelques plumes barrées transversalement de roux et de noir. Sur la face dorsale apparaissent des plumes du type mâle ou du type femelle, ce sont des plumes à rayures noires à chevrons réguliers, mais larges avec un mélange de brun olive évoquant l'idée d'une plume de type intermédiaire entre le type femelle et le type mâle. Aspect identique en ce qui concerne les rétrécis où apparaissent des raies noires épaisses avec des espaces roux qui s'éclaircissent et s'allongent déjà comme chez le mâle en même temps que la huppe s'allonge.

Dès la deuxième année à la mue ce plumage est remplacé par un plumage mâle typique. Si on arrache quelques plumes du ventre à la fin de la première année, elles repoussent avec le type intermédiaire (brun à rayures larges) (Champy).

A cette période on trouve des plumes dont l'axe et la marge sont d'aspect différent ou dissymétrique, un côté de la hampe étant différent de l'autre (Champy, 1935). On peut observer des aspects identiques avec des variants propres à chaque espèce ; ainsi chez les faisans dorés et chez le paon, le plumage femelle du jeune âge est suivi d'un état plus ou moins intermédiaire (pour certaines plumes au moins) pour être finalement remplacé par un plumage mâle. Le jeune mâle de *Thaumales* semblable jusqu'à l'âge de six mois à la femelle voit alors un roussissement de la pointe des plumes du ventre et des lancettes, la base de ces plumes présente alors une large rayure noire et claire absente chez la femelle.

Les plumes de la collerette encore petites présentent une marge très noire qui rappelle le liséré charbonné de la collerette adulte. Les rémiges tendent au type mâle et l'atteignent à peu près, tandis que les rétrécis prennent un type intermédiaire. Depuis, Champy a encore obtenu chez le jeune faisandeau toute une série d'aspects intermédiaires. Chez les paons, le plumage est plutôt femelle

jusqu'à l'âge de six mois (Champy). Le mâle prend les plumes mâles au cou, qui manquent à cette période à la femelle, en même temps qu'il prend des plumes à larges rayures d'un type particulier à la base du cou et à la face dorsale. Bientôt se produit un bleuissement des plumes vertes du cou et des plumes brunes de la huppe avant même que les lancettes et les caudales soient apparues.

Dès ce moment les jeunes mâles essayent de faire la roue et se battent entre eux. On trouve également une trace évidente bien que fugace du plumage de transition chez les coqs phœnix. Le coquelet a un plumage identique à celui de la poule, puis son plumage devient intermédiaire notamment pour certaines plumes. Les coquelets des Leghorn présentent des plumes rousses piquetées identiques à celles de la poulette, mais très rapidement apparaissent des plumes de type mâle.

L'isomorphisme juvénile se retrouve sous un aspect différent chez nombre d'oiseaux présentant un plumage précoce différent du plumage adulte bien qu'il y ait pas de dimorphisme sexuel du plumage, et le cas des manettes où les deux sexes prennent une parure de noce identique évoque l'idée d'une influence ambo-sexuelle.

CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES PRECOCES

Si on s'adresse aux jeunes larves de triton comme l'a fait Champy, on ne trouve pas d'autres différences sexuelles que celle de la glande génitale.

C'est peu de temps après la métamorphose naturelle ou provoquée par thyroïdisation (Nakamura) qu'apparaissent les premiers caractères sexuels, notamment ceux de la papille cloacale du mâle. On peut également provoquer le développement d'une papille cloacale chez les larves femelles en les thyroïdisant avant la différenciation cellulaire des gros ovocytes. L'influence conjuguée de la

tyroïde déterminant la métamorphose et celle de l'ovaire agissant par inhibition semble déterminer cette première différence (Nakamura).

Chez les jeunes tritons de trois à quatre centimètres (triton *alpestris*), l'étude détaillée du cloaque révèle une différence sexuelle nette quoique non apparente extérieurement : présence de papilles chez le mâle, absence chez la femelle.

En même temps apparaît aussi l'ébauche des glandes cloacales différentielles des sexes (*Champy*). Chez une espèce américaine, Noble a montré qu'à ce moment la glande agit par ses hormones sur les caractères sexuels. La différence de taille des sexes, particulièrement nette chez le triton *alpestris*, apparaît également précocement. Trois à six mois plus tard, apparaît chez le même triton un nouveau caractère différentiel, c'est la première ébauche de la crête du mâle marquée par une ligne alternée de points jaunes et noirs sur l'échine et une très légère élévation correspondant à un bourgeon épithélial histologiquement différencié.

Les femelles ne présentent pas d'ébauche de crête et n'ont qu'une ligne jaune continue à la nuque et à la base de la queue, ligne d'ailleurs inconstante.

Cette différenciation pigmentaire est due à des points de pigmentation qui, chez le mâle, mordent sur la ligne jaune médio-dorsale, tandis que, chez la femelle, le pigment mélanique reste latéral et en taches confuses. L'ébauche de la crête est également précocè chez le *T. marmoratus*, moins visible chez le *T. cristatus*.

L'ensemble de ces caractères différentiels : papille cloacale, glandes cloacales, taille, crête, caractéristiques des mâles, une fois développés ne rétrocedent plus au cours du développement. De plus, tous ces caractères apparaissent progressivement chacun indépendamment de l'autre. A cause de leur précocité, de Beaumont les appelle prépubéraux, mais la puberté est indéfinissable

en général et plus particulièrement chez les Tritons ; n'étant pas de la même nature et n'apparaissant pas au même moment du développement, Champy leur conserve le terme de « précoces ».

Certains caractères précoces des grenouilles ne disparaissent pas chez l'adulte par castration. Ainsi le coussinet du pouce des diverses espèces ou encore la poche vocale de *Rana esculenta*. Chez *R. Temporaria*, le mâle castré garde une trace évidente du coussinet sous forme d'une zone blanche à derme épaissi et à glandes très atrophiées. Dans le développement, ce caractère apparaît chez des petites grenouilles de 2 cm. 1/2 et se développe progressivement.

Il y a là un exemple remarquable d'un organe anatomiquement précis qui devient le siège de plusieurs phénomènes concomitants et différents. Il y a une zone sous-épidermique différenciée et irréversible par castration, des glandes que la castration fait régresser lorsqu'elle est totale, enfin sur la surface cutanée une zone pigmentée à papilles développées et à surface kératinisée. Cette dernière disposition appartient à un phénomène de maturité périodique, certainement différent des précédents et peut-être ambo-sexuel (Champy).

Des greffes hétérologues sur de petites grenouilles vertes de 1 cm. 1/2 ne présentant aucune différence sexuelle quant au pouce, produisent une inversion des caractères sexuels précoces (Champy). Un an après la castration les femelles greffées de testicule présentent un coussinet du pouce reconnaissable et typique, semblable à celui des mâles en dehors de la période de mue et de même taille. Les mâles castrés et greffés d'ovaire ne diffèrent en rien des femelles normales. Chez la femelle greffée on voit immédiatement au-dessous du tympan un plissement cutané correspondant à la poche vocale des mâles.

Nous avons là une preuve directe que le développement des caractères sexuels précoces dépend du testicule.

Leur déterminisme paraît être commun à celui du développement de la gonade avec seulement une différence de réversibilité tenant à la nature du réactif. La pigmentation noire persistante après la castration et qui précède le développement glandulaire paraît être différente à ce point de vue. Il semble de plus y avoir une hormone précoce différente de l'hormone qui apparaît plus tard.

Aron admet une proportionnalité entre le développement des caractères sexuels et la quantité des cellules interstitielles. Il invoque notamment les cellules interstitielles peu nombreuses situées au voisinage du rete testis comme déterminant le développement du pouce qui apparaît l'hiver.

A cela Champy oppose deux arguments : ces nodules de castration partielle efficaces sur les glandes du pouce, renferment peu ou pas de cellules interstitielles ou de cellules mal différenciées, des incisions sur le testicule sont suivies d'une réduction notable du pouce s'accompagnent d'un développement considérable et rappellent des cellules interstitielles. Les éléments sont à la fois plus gros et plus nombreux que dans des testicules témoins normaux. Champy conclut : « Le développement précoce des caractères dépendant du testicule à une époque où le tissu interstitiel n'est pas différencié, le fait que les caractères sexuels régressent au cours des expériences d'incision, tandis que le tissu interstitiel augmente, sont contraires à l'idée d'un rôle endocrine de ce tissu. »

Chez la Tanche les nageoires commencent à croître dès la métamorphose (décembre), deux mois plus tard apparaît le pénis.

A ce moment le testicule ne renferme que des spermatocytes sans interstitiel. Les caractères sexuels secondaires apparaissent donc avant les spermatozoïdes et l'interstitiel. Chez l'Épinoche, la parure de noce ne coïncide pas non plus avec le maximum de tissu interstitiel, mais le précède sensiblement (Van Ord).

Chez les Cyprinodontes, les jeunes restent semblables jusqu'à une taille très voisine de l'adulte. Le premier signe de différenciation chez *Xiphophorus* est la pigmentation de la membrane ovarienne qu'on voit par transparence, puis l'anale du mâle s'infléchit en pénis, secondairement l'épée caudale se différencie et s'allonge.

Chez le Vairon la parure de noce apparaît en avril ou mai. Dès le mois d'avril les papilles différenciant les sexes sont visibles ; à ce moment l'ovogénèse et la spermatogénèse sont achevées. Vers le mois de mai, lorsque les produits sexuels sont mûrs, apparaissent des verrues sur la tête. Pour qu'apparaissent les verrues, il faut qu'il y ait peu d'éléments en évolution, que presque tous les spermatozoïdes soient achevés, et que les Vairons soient bien nourris. La parure de noce n'apparaît pas chez les animaux maigres, ce qui permet de penser à un déterminisme d'ordre éthologique (nutritif), la glande intervenant d'une façon indirecte par un métabolisme actif ou ralenti.

Les verrues sont différemment réparties chez le mâle et chez la femelle. Mais ces verrues existent déjà sous forme d'ébauche épithéliale avant la maturité avec leur disposition spécifique du sexe. Au moment de la maturité un phénomène d'œdème commun aux deux sexes provoque leur gonflement et rend visible le phénomène.

Nous saisissons ici sur le vif deux faits différents : 1° Une disposition primaire différente d'un sexe à l'autre, permanent et concomitant à lui ; l'inégale répartition de l'ébauche épithéliale (futures verrues), caractère précoce et permanent au cours de l'année. 2° Un phénomène de maturité identique dans les deux sexes. Phénomène ambo-sexuel consistant dans le gonflement de l'œdème qui crée une différence sexuelle, en rendant visible par accentuation un caractère préexistant. Un même phénomène accessoire ne produisant aucun effet différentiel, se retrouve chez les Barbeaux ou Bouvières, poissons où

la répartition des verrues est primitivement identique dans les deux sexes.

La physiologie et comportement des animaux au moment de la maturité sexuelle est d'ailleurs presque identique pour les deux sexes (attraction sexuelle, changement d'habitation, construction du nid, réaction plus vive). La superposition des deux phénomènes, l'un, phénomène précoce et différentiel, l'autre, plus tardif et identique, admo-sexuel est très générale dans la réalisation des caractères sexuels secondaires.

DIMORPHISME PERMANENT

C'est un dimorphisme qui porte sur l'ensemble du plumage, et qui apparaît précocement notamment dans les races sélectionnées à plumes foncées comme la race Leghorn. Champy croit que bien des aspects de l'ensemble des caractères secondaires, des races sélectionnées ne leur sont pas spéciaux, mais dus à la sélection qui par l'amélioration nutritive aboutit à des races à maturité précoce et à ponte prolongée.

Les races sauvages et celles qui sont encore très proches de la souche sauvage, comme la race phoenix (taille et couleur voisines des coqs (Banckiva), diffèrent sensiblement des races Légorns par leur maturité sexuelle. Celle-ci est plus tardive et présente encore des traces de régression sexuelle automnale, la crête restant droite dans les deux sexes. Dès 1926, Champy émet l'hypothèse que la cassure de la crête des poules Leghorn devant être considérée comme un caractère secondairement acquis par la sélection.

Le dimorphisme du plumage présente un maximum de netteté chez le faisan doré, le Thaumales, Nyctémère, ainsi que chez un certain nombre de passereaux exotiques. Le dimorphisme une fois établi reste stable et ne change pas.

Cependant on voit dans certains groupes où le dimorphisme saisonnier est la règle, survenir des régressions. Ainsi chez le coq Sebright et le coq Campine, le mâle présente un plumage du type femelle ; de même, on trouve une récession androïde chez les Ho-kis.

A côté de cela on rencontre encore un dimorphisme saisonnier très accentué apparaissant au moment de la maturité sexuelle chez le mâle, la femelle étant généralement dépourvue de la parure nuptiale. Ceci est particulièrement caractéristique chez les passereaux exotiques. La parure nuptiale se rencontre également chez les moineaux domestiques.

La parure de nocé semble être directement en rapport avec la maturité sexuelle, car chez les passereaux captifs lorsque les mâles sont malades, ils ne prennent pas le plumage nuptial, gardant un plumage gris, brun ; c'est le plumage d'éclipse.

Les manettes étudiées par Von Ordt et Young n'ont pas de parure de nocé à l'état jeune, ni lorsqu'ils sont castrés. Chez le canard de Rouen (Goodale), on observe un plumage d'éclipse physiologique chez le mâle au moment du repos sexuel (en été), tandis que chez les espèces voisines le plumage devient isomorphe dans les deux sexes.

CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES EXCITES PAR LES GLANDES GENITALES MALES OU FEMELLES

L'action excitante de l'ovaire sur le développement de certains caractères sexuels secondaires, et sur le développement du tractus génital femelle et de la mamelle, avait frappé les observateurs dès leurs premières expériences.

Les expériences de castrations et de greffes sont démonstratives et montrent que la différenciation du tractus

génital est impossible en l'absence de cet excitant. Les animaux impubères castrés gardent indéfiniment leur caractères infantiles, tandis qu'il y a suppression du cycle génital avec involution du tractus génital chez les animaux adultes.

De même le testicule exerce une action excitatrice portant sur le tractus génital mâle, sur les organes érectiles, la barbe, ainsi que sur le tonus en général.

Mais beaucoup plus intéressante que l'action excitatrice manifeste et décrite dans tous les traités classiques est l'action inhibitrice ou chalonique des glandes génitales.

Il n'y a pas de rapport entre l'action chalonique du testicule sur le plumage et son action excitatrice sur la crête des individus mâles, de même qu'il y a discordance entre ces deux actions de l'ovaire. Souvent l'action chalonique de l'ovaire et celle du testicule sont identiques sur un même réactif comme, par exemple, sur le plumage des oiseaux.

L'ACTION INHIBITRICE DE L'OVAIRE ACTION CHALONIQUE

L'action inhibitrice des glandes génitales a passé longtemps inaperçue. Ce sont Fitzmons chez l'autruche, et Goodale chez la poule qui paraissent avoir été les premiers à attirer l'attention sur l'action inhibitrice de l'ovaire sur le plumage des oiseaux.

Pezard, Cardroit et Champy ont développé et éclairci cette notion mettant en évidence le déterminisme de son mécanisme.

En éplumant partiellement les animaux en expérience (après la castration), Pezard obtient des individus gynandromorphes qui gardent cet aspect jusqu'à la prochaine mue.

L'inhibition ovarienne se manifeste également lors-

qu'on fait l'ablation de l'ovaire gauche ou lorsque celui-ci est atteint d'une maladie et qu'il s'atrophie. On assiste alors à un développement et à un accroissement de l'ovaire droit resté jusqu'à ce moment rudimentaire ; il se fait une différenciation cytologique dans le sens mâle, la glande prenant l'aspect d'une glande hermaphrodite.

Si l'ovaire est passé un moment au-dessous du seuil, les plumes qui ont repoussé alors sont du type mâle ; si l'ovaire atteint ensuite le seuil en se régénérant, les plumes poussées ensuite sont du type femelle. C'est le phénomène de Pezard.

La notion des seuils différentiels est basée pour Pezard et ses élèves sur le fait que l'ergot commence à pousser pour des taux d'ovaires où le plumage ne varie pas. Le fait est incontestable et prouve qu'il y a une sensibilité différente de l'ergot et du plumage d'une part et que d'autre part dans la race étudiée par Pezard, l'ergot était moins sensible que le plumage.

De tous les travaux il résulte :

1° Que les castrations même importantes sont sans effet sur le plumage des oiseaux ;

2° Que chez les poules Leghorn courantes, la croissance de l'ergot est libérée avec des masses d'ovaire peu réduites et qui maintiennent le plumage inchangé ;

3° Qu'une greffe d'ovaire à un mâle castré ou non, même de faible volume entraîne la féminisation du plumage.

Ce qui nous permet de conclure que chez la poule l'action chalonique de l'ovaire est supra-maximale comme l'est chez les mâles l'action hormonique du testicule.

La notion des seuils de Pezard est beaucoup moins absolue car comme l'ont montré Champy puis Champy et Demay par le déplumage des femelles castrées ou des mâles greffés, on obtient un plumage du type intermé-

diaire entre le type mâle et le type femelle et dont l'existence nè s'accorde pas avec la notion de seuil de Pezard. De sorte que Champy arrive à la conclusion suivante :

« L'effet chalonique est total au-dessus d'une certaine masse d'ovaire, il est insensible au-dessous d'une autre masse sensiblement plus petite que la précédente, mais entre les deux, il y a les effets partiels, il y a une zone liminaire, zone dans laquelle s'observe une action partielle plus ou moins étendue. »

Les modalités d'action de la chalone rappellent tout à fait celles de l'hormone sur la crête (Champy, 1931), la loi du « tout ou rien » ne reste qu'une approximation. Les effets liminaires étant reproduits assez exactement dans le plumage de transition des jeunes mâles (faisan).

Champy par des injections chaloniques à taux convenables a pu reproduire ces effets, aussi bien chez les paons que chez les faisans et arrive à la conclusion que la loi « de tout ou rien » n'existe pas dans l'action de la chalone. Il y a pour un certain taux de chalone des états intermédiaires, l'étendue de l'échelle, c'est-à-dire, l'étendue de la zone liminaire variant d'une espèce à l'autre.

Nous voyons donc que le dimorphisme sexuel du plumage des oiseaux est déterminé par inhibition ovarienne. On peut distinguer dans les variations sexuelles des plumes, des variations de structure, de pigmentation et de forme qui sont indépendantes entre elles et correspondent à différents phénomènes morpho-génétiques.

La forme de la plume varie pour le camail, les lancettes et les faucilles du coq, elles s'allongent en l'absence d'inhibition ovarienne (coq) et se raccourcissent par inhibition (poule). L'allongement dû à une croissance plus rapide de la plume en longueur semble dépendre de la nutrition du bulbe qui paraît elle-même réglée par un peloton vasculaire de type très particulier situé à la base de la papille, il est entouré de tissu musculaire lisse (Champy et Demay), disposition qui est particulièrement

développée dans les plumes sensibles à l'action hormonique.

Lors de la castration on voit la crête du coq se dessécher en même temps que le plumage garde son aspect mâle caractéristique, tandis que lorsqu'on castré une poule, elle prend à la mue suivante le plumage du coq.

L'ovaire à l'état adulte a donc exercé une action empêchante (chalonique) sur le plumage déterminant le plumage type poule. Une faible quantité d'ovaire suffit à maintenir le plumage poule, mais quand une certaine quantité limite est atteinte le plumage mâle apparaît, c'est ce que Pezard appelait le seuil, au-dessous duquel l'action ovarienne devient nulle. Pezard conclut que le plumage est un attribut de la neutralité sexuelle qu'un peu d'ovaire suffit à modifier en plumage type poule.

L'action inhibitrice de l'ovaire est précoce et permanente au cours de l'année.

Chez les poulettes nées à l'arrière-saison, on voit cependant une très nette courbure des faucilles dans leur premier plumage (Pezard) et qui ne se reproduit plus dans les mues suivantes, La courbure des faucilles étant un des caractères les plus sensibles à l'absence d'action chalonique, Champy interprète la courbure des caudales des jeunes poulettes comme un indice révélateur de la déficience chalonique cadrant d'ailleurs avec le très faible développement ovarien concomitant.

De même on peut voir une action inhibitrice testiculaire chez les coquelets Sebright qui naissent tard dans la saison ; leur plumage présente alors un aspect inverse de celui du plumage normal et change à la mue suivante quand le testicule se développe et que la fonction chalonique devient suffisante.

La *mutation des conditions hormoniques* ne suit pas immédiatement la castration (Pezard), mais se manifeste seulement au moment de la mue et ne porte pas sur les plumes déjà développées. Pour constater la mutation

hormonique, il suffit d'arracher les plumes de l'animal en expérience pour les voir repousser avec le type mâle. Si les plumes étaient en voie de croissance au moment de l'expérience, la partie déjà poussée garde son type femelle, tandis que la partie basale en voie de croissance, prend le type mâle.

Il y a aussi des variations de la symétrie des barbules plumaires et de leur disposition. Les modifications structurales portent essentiellement sur les cellules épithéliales qui sont à l'origine du développement des barbules secondaires. Très souvent apparaît chez le mâle un élargissement avec pigmentation des barbules secondaires donnant lieu à des couleurs brillantes.

Dans les plumes femelles on ne trouve qu'une ébauche de ce phénomène, mais celui-ci existe néanmoins. L'ovaire inhibe tous les phénomènes et surtout les changements pigmentaires qui se traduisent soit par une absence de certains pigments, comme l'absence du pigment ocre chez le faisan argenté mâle, soit par l'apparition d'un pigment nouveau.

Ce dernier mode se rencontre pour les plumes ventrales du coq Leghorn à pigments noirs, s'accompagnant surtout d'un élargissement des barbules à reflets métalliques.

Les phénomènes pigmentaires sont liés au fonctionnement des grosses cellules pigmentaires hydroïdes, d'origine dermique, situées à la base des barbules (Champy). Au point de vue histologique la papille jeune est d'abord sans pigment, des vaisseaux néo-formés partent alors du paquet vasculaire papillaire emportant avec eux les cellules pigmentaires de forme glandulaire.

Les cellules pigmentaires peuvent être des mélanocytes ou des ocytes ; elles peuvent exister côte à côte et se transformer sous l'influence hormonique comme l'a montré Champy.

En même temps que l'hormone change, il peut y avoir

également une modification du rythme du fonctionnement des chromatophores qui se traduit par la répartition homogène ou en stries des pigments.

Chez les femelles la chalone agit sur l'état d'étalement des cellules pigmentaires qui se contractent et se chitinisent ultérieurement.

Les variations des contractions expliquent que la castration ovarienne et l'injection massive d'hormones produisent ou empêchent le barrage transversal de la plume.

On obtient des effets liminaires, en faisant des castrations partielles ou des injections progressives.

Le changement de la répartition peut présenter des états intermédiaires entre le mâle et la femelle comme chez la faisane partiellement castrée. On a des plumes qui ne sont ni mâles ni femelles, ayant la barrure noire du mâle plus large et contenant des taches de pigment ocre comme les plumes de la femelle ; ces plumes ressemblent à celles du jeune faisan mâle avant la mue.

Les changements de structure des barbules, absence de barbules secondaires sur le camail du coq et le changement des formes générales semblent encore moins sensibles, ces phénomènes étant d'ailleurs variables avec les facteurs génétiques, les facteurs génétiques paraissant surtout influencer la sensibilité de ces mécanismes.

Ainsi Champy a montré que la folliculine produisait un barrage pigmentaire chez le Leghorn brun, et les faisans dorés et l'empêchait chez le canard ; elle le rend très fin chez le faisan argenté.

Chaque plume présente d'ailleurs une sensibilité chalonique propre, possédant une région liminaire plus ou moins étendue. Zone liminaire étroite pour les plumes de la poule, zone étendue pour celles des faisans argentés et dorés et zone très étroite pour la réalisation des lancettes du coq ; cette zone étant très étendue en ce qui concerne l'allongement des plumes.

Les sensibles locales, comme l'a justement fait remar-

quer Champy, ont une importance capitale dans les phénomènes hormonaux, ce sont leurs propriétés variables sujettes à des mutations qui jouent le rôle essentiel dans l'aspect extérieur du phénomène.

L'inhibition ovarienne n'est pas propre uniquement aux Oiseaux, elle existe également chez le triton *alpestris* (Champy), chez qui la disparition de la ligne de la crête est due à une inhibition ovarienne.

Chez les mammifères on voit souvent des différences laryngées dues à un mélange d'excitation testiculaire et l'inhibition ovarienne. La poussée d'un peu de moustache, la mue de la voix ainsi que le profond changement physiologique et psychique qu'on observe après la ménopause semblent se rattacher à l'absence de l'action inhibitrice de l'ovaire et comme l'observe Champy « l'idée de l'action inhibitrice de l'ovaire sur la moustache n'est pas contradictoire avec l'action excitatrice certaine qu'a le testicule », car au point de vue embryologique, on constate une ébauche de moustache presque identique dans les deux sexes. Le déterminisme semble donc double, action inhibitrice ovarienne et excitatrice testiculaire : déterminisme double comme dans le cas de la crête de triton.

De l'ensemble des recherches de Champy et de ses collaborateurs, il résulte qu'il y a intrication des phénomènes hormonal et génétique agissant sur un mécanisme morphogène, le premier ne change guère que par son caractère total, partiel ou nul, le second intervient en tant que sensible locale. Si les faits montrent que la folliculine a une action chalonique, on ne peut cependant pas admettre que la folliculine soit la chalone elle-même, car l'ovaire des poules a un effet chalonique à des doses où il est sans action sensible sur les oviductes (Champy et Demay).

Dans d'autres cas le testicule peut exercer une action inhibitrice analogue à celle de l'ovaire comme dans les

rares où la sensibilité du plumage vis-à-vis de l'hormone sexuelle est très grande pour permettre l'analyse du phénomène.

CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES INHIBES PAR L'ACTION DU TESTICULE

Le dimorphisme sexuel du plumage des Oiseaux est déterminé par inhibition ovarienne, le castrat mâle et le castrat femelle ayant le plumage du mâle. Dans certains cas le testicule exerce une action analogue à celle de l'ovaire, comme chez le canard mâle qui présente pendant l'été un plumage très semblable à celui de la cane.

Goodale a montré que le canard mâle castré garde son plumage mâle toute l'année et que ce dimorphisme saisonnier est dû à une action testiculaire analogue à l'action chalonique de l'ovaire.

Dans les races Sebright et Campine, où les mâles présentent un plumage type femelle, la castration (Morgan) provoque chez eux un changement du plumage vers le type mâle habituel et comme l'a vu Roxas les transplants de testicules même d'une autre race (Leghorn) inhibent et ramènent le plumage vers le type femelle.

A côté d'une action inhibitrice constante et permanente il y a des cas d'inhibition temporaire du plumage mâle. Champy a montré chez diverses espèces de faisans, que les jeunes mâles gardent un plumage du type femelle pendant leur jeune âge, et chez le coq Sebright castré l'injection de folliculine pure ramène son plumage au type mâle non castré. L'action de l'hormone ovarienne se montre identique à celle du testicule normal (Champy).

Avec des doses massives de folliculine, on arrive à ramener au type femelle le plumage du canard ou de la cane castrée. Avec des doses faibles on obtient un état identique à celui du mâle d'été qui est légèrement dif-

férent du type femelle. Ce même état s'obtient encore chez les femelles incomplètement castrées lorsque les plumes repoussent dans la forme liminaire d'action ovarienne (Champy).

Il résulte donc que le testicule du canard d'été (à plumage terne) exerce une action analogue à celle de l'ovaire, l'intensité étant plus faible.

On est en droit d'admettre que le testicule est capable d'élaborer à un certain moment de la folliculine ou une substance équivalente à celle-ci, mais quantitativement plus faible, car les castrations partielles montrent qu'il faut beaucoup de testicule et peu d'ovaire pour avoir les mêmes effets inhibiteurs, la sensibilité du plumage à l'action chalonique étant variable avec la race considérée.

Le cas Sebright s'explique aisément par une sensibilité du plumage plus grande à la chalone. De même Champy a montré que lorsqu'on arrache les plumes d'un faisan argenté mâle à plumage femelle, on constate au cours de la deuxième année que les plumes qui repoussent prennent le type femelle à la pointe et le type mâle à la base, marquant un changement hormonal. Le changement hormonal n'est pas très brusque, il y a une courte période intermédiaire où les plumes prennent un aspect rayé en chevron, comme chez le mâle, mais avec des papilles brunes comme chez la femelle. Avec des castrations partielles et liminaires on voit apparaître des plumes à rayures géminées, colorées en brun qui rappellent le type intermédiaire du jeune individu. Chez un mâle normal et âgé, l'injection de folliculine à doses massives provoque un virage du plumage vers le sens femelle, à doses liminaires elle produit un plumage à stries dédoublées avec du brun semblable à celui du jeune en période de transition. Enfin si on fait une seule injection massive on a des plumes brunes type femelle pures au début, qui reviennent après au type mâle en passant par le type intermédiaire à raies dédoublées (Champy). La transition

correspond à la période où la folliculine n'est pas encore complètement éliminée et passe par conséquent par la dose liminaire. Là encore, testicule et ovaire montrent une même action inhibitrice, montrant ainsi la sécrétion de folliculine par le testicule à certains moments.

L'effet chalonique d'une glande génitale est en raison inverse de son état de maturité et de son influence hormonique.

L'isomorphisme temporaire des mâles de Passereaux s'explique aisément si on admet que la glande génitale mûre sécrète moins de chalone que la glande jeune. La sécrétion de chalone tend à devenir plus forte quand la spermatogénèse s'arrête. Les oiseaux à spermatogénèse temporaire ont de fortes fluctuations saisonnières qui, suivant le moment envisagé, peuvent être efficaces ou non.

L'hypothèse suivant laquelle la sensibilité du plumage est telle que la zone liminaire se trouve entre la quantité de chalone relativement forte qu'élabore le testicule en aspermatogénèse automnale et celle relativement faible qu'élabore le testicule en spermatogénèse permet de comprendre que le plumage du mâle en aspermatogénèse sera du type femelle (au-dessus de l'efficacité) et que celui qui pousse pendant la maturité (au-dessous de l'efficacité) soit du type mâle (Champy).

Les castrations partielles (chez le mâle) montrent qu'il suffit de petits fragments de testicule pour maintenir le plumage d'été. Les canes partiellement castrées (ramenées à la zone liminaire) se comportent comme des mâles prenant un plumage d'éclipse estival. Au contraire, les canes totalement castrées restent semblables au mâle castré, gardant le plumage brillant, qui correspond à l'absence de toute chalone.

Champy a montré que les injections de folliculine ramènent le plumage des canards complètement castrés au type d'été, si l'injection est faible et au type cane, si la dose est forte.

La constatation de l'action chalonique plus intense dans le testicule immature, suggère à Champy une explication rationnelle du gynomorphisme juvénile de nombreux mâles.

Le gynomorphisme n'est prolongé que dans certaines espèces (faisans, paons), tandis qu'il est fugace chez le coq domestique. Or, les espèces à gynomorphisme persistant sont précisément celles où la maturité testiculaire est tardive, tandis que là où la spermatogénèse est précoce comme chez le coq, le gynomorphisme est fugace.

Par l'étude histologique, Champy constate que les premiers signes de la masculinisation coïncident toujours avec la période de grande croissance du testicule qui, chez les Leghorn, passe brusquement d'un volume comparable à celui d'un grain d'avoine à celui d'une grosse fève. A ce moment, l'action chalonique disparaît, tandis que commence à se manifester l'action hormonique, et il y a apparition d'un peu de tissu mucoïde dans la crête. On voit donc que la maturité précoce engendre un dimorphisme précoce, tandis que la maturité tardive détermine un gynomorphisme persistant.

L'effet chalonique du jeune testicule est de la même nature que celui de l'ovaire adulte. Il atteint un taux voisin de celui de l'ovaire chez les animaux jeunes et fléchit lorsque le testicule mûrit pour devenir insuffisant, en passant par un état liminaire assez prolongé, ce qui nous montre l'identité du phénomène juvénile avec celui de l'éclipse.

S'il y a comme chez les canards deux mues, dont une à la période où le testicule est mûr ou en croissance (mue automnale), une autre à celle où il est en aspermatogénèse, il y aura alternativement un plumage du type mâle et du type femelle.

Lorsque, comme chez le canard domestique, l'alternance de la période de maturité et de celle de repos s'atténue, on aura en été une éclipse partielle atteignant seu-

lement l'état qui correspond au seuil intermédiaire. Cette interprétation a été confirmée expérimentalement par Champy, par des castrations partielles ou totales.

CARACTERES AMBO-SEXUELS

A côté d'actions nettement différentielles des sexes et à la suite d'une longue série d'observations et d'expériences montrant que la castration chez le mâle et chez la femelle agit de la même façon sur certains organes, Champy dégagée la notion des caractères ambo-sexuels.

Il s'agit d'organes identiques dans les deux sexes dont la relation et la dépendance avec les glandes génitales échappaient depuis longtemps aux observations. La notion d'ambo-sexualité englobe l'ensemble des phénomènes de développement ou de comportement morphologiques ou fonctionnels liés à la présence des glandes génitales ou à leur maturité et qui sont communs dans les deux sexes. Elle exclut les caractères de bi-sexualité (hermaphrodisme, gynandromorphisme et intersexualité), c'est-à-dire la coïncidence normale ou accidentelle chez un même individu de stigmates morphologiques et fonctionnels spécifiques des deux sexes.

L'ambo-sexualité se montre comme extrêmement générale chez les différents groupes d'animaux et nous explique de nombreux faits de sexologie incompréhensibles sans elle. Elle nous apporte aussi des données nouvelles et différentes de nos notions classiques sur le mécanisme et le fonctionnement des hormones sexuelles qui sont loin d'avoir la spécificité qu'on leur attribuait.

Ainsi, chez les vertébrés inférieurs gonochoriques, il apparaît au moment de la maturité génitale une parure de noce. Or, cette parure de noce est constituée par des

caractères, soit identiques, soit très analogues dans les deux sexes.

La métamorphose sexuelle de l'Ammocete (passage à la forme lamproie) est caractérisée par un comportement identique dans les deux sexes. L'animal acquiert des nageoires et des yeux, passant de la vie dans la vase à la vie dans l'eau courante. Chez beaucoup de Cyprinidés, Barbeaux et Bouvières, il apparaît, au moment du frai, des verrues cutanées ou des couleurs brillantes identiques chez le mâle et chez la femelle. Lorsque la parure de noce paraît différer d'un sexe à l'autre, une analyse correcte nous montre qu'il s'agit en réalité d'un phénomène commun aux deux sexes, comme chez les Vairons. A la répartition différente des verrues dans les deux sexes et antérieure à la maturité, s'ajoute au moment de la maturité, un phénomène d'œdème commun aux deux sexes.

Le gonflement, phénomène ambo-sexuel superposé à la différenciation primaire, ne produit d'effet différentiel des sexes, que parce qu'il accentue des caractères différentiels préexistants. En effet, le même gonflement ambo-sexuel ne produit aucun phénomène différentiel, là où il agit sur des caractères primitivement identiques, comme chez les Barbeaux et Bouvières.

La physiologie de la maturité sexuelle et le comportement qui en résulte sont nettement ambo-sexuels. Ainsi, les animaux qui vivent séparés pendant toute l'année et qui ne se rapprochent qu'à la période des amours, construisent ensemble leur nid et réagissent aux excitations extérieures d'une façon identique. Chez les poissons, les individus des deux sexes se rendent à la période de maturité sexuelle en des lieux bien déterminés caractérisés par une température plus élevée, une moindre profondeur et un degré d'oxygénation et de salure différent. Les tritons deviennent diurnes et hydrotrophes.

Champy et ses collaborateurs ont établi soit par des méthodes histologiques, soit par des méthodes experimen-

tales, la très grande généralité (en matière de caractères sexuels secondaires) de la coexistence d'un phénomène différentiel et d'un phénomène ambo-sexuel.

Ainsi, chez les jeunes tritons de 3 à 4 centimètres (triton alpestris) l'étude détaillée du cloaque révèle une différence sexuelle nette : la présence d'une papille chez le mâle et son absence chez la femelle. Cette différence non apparente extérieurement à ce moment ne se révèle qu'à la maturité. Il semble d'ailleurs que cette papille soit l'équivalent morphologique du pénis (Nakamura), son apparition précoce cadre fort bien avec la précocité des différenciations du tubercule génital des autres vertébrés.

Une deuxième différenciation apparaît de 3 à 6 mois après la métamorphose : l'ébauche de la crête chez le mâle caractérisée par une ligne de points alternativement jaunes et noirs, et sur l'échine une légère élévation de nature épithéliale. Les femelles ne présentent qu'une ligne jaune continue à la nuque et à la base de la queue, tandis que l'ébauche de la crête manque. A cela s'ajoute encore l'ébauche des glandes cloacales différentielles des sexes (Champy et Nakamura). Ces caractères différentiels sont toujours précoces (d'où longtemps ignorés), permanents au cours de la vie d'un animal et indépendants dans leur apparition. Peu apparentes au début, ces particularités apparaissent au moment de la maturité sous l'influence des hormones.

Les modifications printanières résultent d'un phénomène identique dans les deux sexes à l'intensité près et ne se manifesteront que dans la mesure où ils se superposeront à des caractères primitivement différents.

Ainsi le gonflement cloacal très marqué chez le triton mâle reste évident chez la femelle accentuant uniquement une différence anatomique (précoce) préexistante du cloaque, arrondi et pourvu de papilles chez le mâle, dépourvu de papilles et allongé chez la femelle. Dans les

deux sexes, le tissu mucoïde devient le siège d'un œdème accompagné de certaines modifications épithéliales qui ne changent rien à l'anatomie antérieure de l'organe. Dans la transformation de la queue (organe primitivement identique chez les deux sexes), le processus d'œdème ambo-sexuel aboutit au même aplatissement vertical aussi bien chez la femelle que chez le mâle.

L'augmentation de la crête chez le mâle résulte également d'un phénomène d'œdème du tissu mucoïde, œdème qui ne s'extériorise pas chez la femelle par absence d'ébauche nécessaire de crête.

L'apparition des couleurs vives par étalement d'un pigment préexistant, toujours accentuées chez le mâle, existe également à un degré quelconque chez la femelle. Ainsi, chez le triton alpestris (femelle), le pigment clair des flancs est indiqué au moins dans certaines parties, l'étalement des cellules pigmentaires ainsi que la dorure de l'iris sont nettement visibles.

La parure de noce printanière des tritons et des poissons qui consiste dans un phénomène d'œdème et d'étalement pigmentaire est également ambo-sexuelle, sans qu'il se crée des différences sexuelles. La différence est primitive et préexistante et elle est uniquement révélée ou accentuée à ce moment. Les transformations sont identiques dans les deux sexes chaque fois que le réactif est commun.

L'ambo-sexualité de ces phénomènes de maturation sexuelle ainsi que leur déterminisme hormonique a été démontré expérimentalement par Champy.

Les castrats, qu'il s'agisse de mâles ou de femelles (castration alimentaire) ne présentent plus ni œdème ni dorure de l'iris ni étalement pigmentaire. Nous retrouvons la même superposition des caractères ambo-sexuels et des caractères différentiels des sexes chez les gallinacés.

Pezard et ses collaborateurs ont été frappés dès le

début de leurs recherches par les différences sexuelles de la crête. Ils avaient cependant vu que cet organe régresse aussi bien chez la chaponne que chez le chapon. Depuis, les travaux de Champy nous ont montré que le phénomène sexuel important dont la crête est le siège est un phénomène de maturité sexuelle identique dans les deux sexes. A la maturité sexuelle, la crête devient le siège (sous l'influence des glandes génitales) d'un processus de turgescence et de rougeur avec œdème particulier et commun aux deux sexes.

Par l'étude histo-physiologique, Champy, Kritch et Lombard ont montré que lorsque la crête présente des différences dans les deux sexes, on peut distinguer une différence d'aspect : crête cassée chez la poule, droite chez le coq, et une différence d'évolution, évolution cyclique chez la poule, progressive chez le coq.

1° La différence d'aspect est inconstante et manque chez les espèces sauvages, elle résulte uniquement de la sélection ; lorsqu'elle existe, elle est précoce. La crête apparaît avec son aspect différentiel déjà chez l'embryon (Champy et Kritch), elle est droite chez le coquelet, fléchie chez la poulette. Le premier caractère différentiel des sexes est donc un caractère précoce comme chez le triton.

2° La différence d'évolution est constante, secondaire et ambo-sexuelle. La crête grandit et rougit chez le coquelet dès les premières semaines et reste sèche et jaune jusqu'à 6 et 8 mois ; elle ne rougit qu'à partir de 5 à 10 semaines avant la ponte chez la poulette. Tandis qu'elle reste rouge chez le coq, elle se flétrit chez la poule à la mue.

Champy et Kritch ont montré qu'il n'y avait pas de différence dans la nature des phénomènes essentiels de la crête. La crête rouge du coq et celle de la poule renferme un tissu particulier et identique, c'est le tissu muco-élastique. Ce tissu disparaît complètement chez le castrat, manque dans les crêtes sèches de la poule lors de la ponte et chez le chapon. La présence de ce tissu muco-

élastique œdématisé, condition nécessaire de rougeur et de turgescence de la crête, est donc un caractère ambo-sexuel.

Le tissu muco-élastique est extrêmement sensible à la castration, à la greffe ou à la transplantation et nous donne une indication précieuse sur l'homologie d'action des deux glandes génitales. Leur activité ne se manifeste pas toujours en même temps mais elle est identique dans les deux sexes puisqu'elle aboutit à des résultats analogues. La castration du coq ou de la poule ramène le tissu muco-élastique à un tissu conjonctif banal par disparition de la substance d'œdème (substance phospho-protoïdique, Champy et Berdnikoff).

Le tissu d'œdème ambo-sexuel de la crête des gallinacés se rapproche ainsi du tissu d'œdème du cloaque et de la crête des tritons. L'existence des caractères ambo-sexuels est plus difficile à constater chez les mammifères où la maturité sexuelle n'est périodique que chez la femelle (périodicité d'ailleurs très rapprochée). L'opposition entre les caractères permanents et les caractères périodiques existe cependant.

Badesco a montré que la glande anale du lapin est identique dans les deux sexes et que la castration lui fait subir, aussi bien chez le mâle que chez la femelle, une réduction d'environ deux tiers.

Chez le mouton, Champy et Kritch montrent par la castration la corrélation qui existe entre la régression ambo-sexuelle des glandes odorantes et la régression également bi-sexuelle des cornets du nez. De même la glande interdigitale du mouton, semblable dans les deux sexes, subit par castration une régression bi-sexuelle (Masselin).

A ces caractères morphologiques viennent s'ajouter les caractères physiologiques comme le métabolisme des graisses commun aux deux sexes. Après castration (cobayes, tritons, gallinacés), on observe dans les deux sexes un engraissement général et une infiltration gras-

seuse localisée. Massé grasseuse dans le bassin des cobayes, augmentation du corps adipeux des tritons, réserve grasseuse abdominale chez les gallinacés. L'engraissement local est spécifique du castrat et ne se rencontre jamais sur l'animal entier, même très gras.

Champy, Kritch et Lombard ont montré que l'engraissement local est concomittant d'une régression de la glande exocrine du pancréas qui devient plus riche en îlots de Langerhans. Les modifications histologiques consécutives à la castration et communes aux deux sexes nous révèlent l'action ambo-sexuelle des glandes génitales, action qui se manifeste par une certaine inhibition de la mise en réserve des graisses.

De même, l'augmentation des échanges respiratoires avec amaigrissement aussi bien chez la femme que chez l'homme, après injection d'extrait testiculaire, se présente comme un phénomène ambo-sexuel (Pouchet, G. Laroche, Paillié et Camus).

Enfin, le tonus général du mâle et de la femelle sont différents de celui du castrat, le chapon ayant un tonus franchement inférieur à ceux-là. Certes, le tonus d'attitude du mâle est plus fort que celui de la femelle mais il n'y a là qu'une question de degré de plus ou de moins d'une cause commune.

La notion d'ambo-sexualité créée par Champy éclaire beaucoup la question si complexe du déterminisme des caractères sexuels secondaires. Les différences sexuelles nous apparaissent conditionnées plutôt par des différences quantitatives que par des différences qualitatives.

La grande analogie structurale des hormones dites « spécifiques » nous apporte la confirmation de l'ambo-sexualité morpho-physiologique.

Le déterminisme hormonal étant établi pour les caractères ambo-sexuels, le problème essentiel est de savoir si ces caractères sont bien de cause ambo-sexuelle et

non sensibles également à deux hormones différentes avec chaque sexe.

Pezard et ses collaborateurs arrivent à la conclusion que le mâle et la femelle des gallinacés ont les mêmes contenus génétiques, les mêmes potentialités, seules les hormones diffèrent. Ce sont elles qui dirigent la forme neutre vers la sexualité définitive. Le soma est équipotentiel et suit passivement l'action du testicule et de l'ovaire.

Cette conception classique qui s'est étendue des gallinacés à tous les vertébrés ne rend pas compte du développement de tous les caractères secondaires même lorsque le déterminisme endocrinien est établi.

L'hormone ne joue pas seule, mais son action reste conditionnée par l'état de recessivité des tissus qui subissent son influence.

A côté de la sensible locale et des facteurs génétiques il y a lieu de considérer également un facteur de croissance et son échelonnement dans le temps différentiel avec les deux sexes.

La sensible locale indispensable à la réaction hormonale présente une répartition et une sensibilité de caractère génétique. Les variations des sensibles locales peuvent amener des variations importantes dans la réaction hormonique, l'hormone restant constante. De plus, beaucoup de caractères sexuels secondaires sont de nature génétique directe et on les appelle « caractères sex-linked ».

Chez les insectes où les caractères sexuels secondaires sont très marqués, aucune expérience n'a pu mettre en évidence leur déterminisme hormonique (Kellog et Meisenheimer).

ONTOGENESE DES CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES

En faisant un tour d'horizon rapide sur la génèse et l'apparition des caractères sexuels secondaires, nous voyons qu'ils apparaissent à des temps différents et souvent indépendamment les uns des autres, quel que soit leur déterminisme génétique ou hormonique.

Chez les invertébrés, ils apparaissent par échelons nettement successifs indépendamment de l'état de maturité des glandes génitales. En effet, aucune expérience n'a pu mettre en évidence (Kellog, Kopek et Meisenhemer) leur conditionnement hormonal, le soma paraissant sexualisé dès le début du développement. La même progression se retrouve chez les vertébrés inférieurs, l'échelonnement se retrouve d'ailleurs aussi chez les vertébrés supérieurs, mais comme toujours chez ceux-ci le phénomène est moins net, la dissociation étant fonction de la périodicité de la maturité sexuelle.

Cela implique au moins pour les caractères pour lesquels le déterminisme hormonal semble prouvé que les quantités d'hormones sécrétées varient considérablement dans le temps. Variations quantitatives et qualitatives à la fois se portant sur une sensible nécessaire au développement de chaque caractère.

Partant de cette constatation fondamentale, Champy émet le premier l'idée d'une pluralité hormonique.

Dans les caractères sexuels précoces on observe également une dissociation. Ainsi, chez le triton, l'ébauche de la papille cloacale du mâle apparaît chez les individus de 3 à 4 centimètres, puis se différencie, la première ébauche des glandes cloacales spécifiques des sexes qui est suivie elle-même par une différenciation de taille et c'est vers 4 à 6 mois après la métamorphose qu'apparaît la première ébauche des crêtes.

Même dissociation précoce chez les gallinacés, crête différenciée dès la naissance, plumage tardif. Chez l'homme, la différenciation des organes génitaux est très précoce (au cours de la vie embryonnaire), puis, longtemps après, la différenciation se poursuit, les mamelles commencent à s'hypertrophier chez la petite fille en même temps que tout le tractus génital subit des transformations bien connues.

La dissociation hormonique a été expérimentalement démontrée par Champy, en employant des extraits divers de glandes génitales dont l'action n'est pas parallèle sur la crête du coq et le pénis du cobaye, action également nettement discordante comme les effets du sérum de taureau sur le chapon (Busquet).

L'individu présente dès le stade embryonnaire une différenciation sexuelle, la puberté n'est qu'un phénomène secondaire et consécutif de la maturité sexuelle.

Il y a donc lieu de distinguer deux grandes catégories d'actions sexuelles morphogènes, action précoce des glandes immatures et action tardive conditionnée par la glande mûre.

HORMONES SEXUELLES

LA NOTION DE LA FONCTION HORMONALE, SON DÉVELOPPEMENT ET SON EXTENSION AU MÉTABOLISME GÉNÉRAL. — LA SPÉCIFICITÉ HORMONALE EXISTE-T-ELLE ? — ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DU CYCLE OVARIEN. — MODIFICATIONS STRUCTURALES DES MUQUEUSES DU TRACTUS GÉNITAL. — HORMONE FOLLICULAIRE. — LES SUBSTANCES ŒSTROGÈNES. — ORIGINE DE LA SÉCRÉTION FOLLICULAIRE. — HORMONES LUTÉINIQUES. — RAPPORTS FONCTIONNELS DE LA FOLLICULINE ET DES HORMONES DU CORPS JAUNE.

ÉTUDE CHIMIQUE DES HORMONES SEXUELLES

L'HORMONE DE L'HOMME ET DES ANIMAUX MALES. — NON-SPÉCIFICITÉ DES HORMONES. — Y A-T-IL DES HORMONES AMBO-SEXUELLES ? — LA RÉALISATION DES CARACTÈRES SPÉCIFIQUES EST-ELLE COMPATIBLE AVEC L'AMBO-SEXUALITÉ DES HORMONES ? — L'ACTION DES HORMONES SEXUELLES EN DEHORS DE LA SPHÈRE GÉNITALE. — CORRÉLATIONS HORMONALES.

HORMONES SEXUELLES

La base de l'endocrinologie a été posée par Claude Bernard qui, le premier, définit l'existence des sécrétions internes.

A la suite d'expériences sur les extraits testiculaires et par la généralisation qu'il en fait aux autres sécrétions, Brown-Séquard modifie l'idée primitive de Claude Bernard et montre que le produit déversé dans le sang agit sur d'autres organes.

Bayliss et Sterling, Hallion en 1912 et surtout Gley, dans ses quatre leçons sur les sécrétions internes, précisent en 1920 les conditions de l'étude d'une fonction hormonale. Ce dernier distingue deux grands groupes dans les fonctions hormonales et sépare dans les hormones les substances ayant une action morphogène qu'il dénomme « hormozones ».

Gley établit aussi le critérium qui permet d'admettre l'existence d'une fonction hormonale : « Pour pouvoir admettre une fonction de sécrétion interne il est nécessaire, à défaut de preuve chimique et de la double preuve physiologique, que les phénomènes de déficit constaté à la suite de l'extirpation d'un organe donné réalisent un syndrome parfaitement caractérisé, et il est nécessaire que l'administration régulière de l'extrait de cet organe et de ce seul extrait, ou la greffe, ou la transplantation atténuée et fasse disparaître ce syndrome » (Gley).

La concordance constante de ces deux séries de faits est suffisamment probante.

Dans la plupart des recherches sur les hormones, les auteurs se sont laissés guider par cette définition, quoique non universellement admise.

Ces directives ont servi de base aux travaux d'Allen et de Doisy sur l'hormone ovarienne et à ceux de Corner et Allen sur la progestine.

Une notion fondamentale semble présider à ces travaux, c'est celle de la spécificité tissulaire d'une sécrétion endocrinienne. Prenant qui avait remarqué l'analogie entre les cellules du corps jaune et celles de la surrénale suggéra que le corps jaune pourrait bien être la glande à sécrétion interne de l'ovaire.

Ancel et Bouin, reprenant l'idée de Prenant, appliquent cette notion aux cellules interstitielles du testicule et de l'ovaire. Ils généralisent les résultats de quelques faits expérimentaux faisant de l'interstitiel la source unique de toute sécrétion sexuelle.

Champy conteste la spécificité tissulaire des sécrétions hormonales et écrit dans un article sur les hormones : « Il était imprudent de préciser la source d'une sécrétion dont on ne connaissait ni la nature ni le mode d'action ». En effet, chez la femme enceinte, l'élimination de la folliculine persiste, massive, en l'absence de l'ovaire.

L'absence de spécificité zoologique de la folliculine s'est étendue au règne végétal par l'identité chimique entre la folliculine humaine et végétale (Butenandt) et la multiplicité des corps à pouvoir oestrogène. La constatation de la suppression de l'œstrus dans l'avitaminose D par Smith permit de poser le problème sur un terrain chimique et de démontrer la parenté entre les vitamines, les hormones sexuelles et le cholestérol.

Depuis que Prenant a montré la particularité histologique du corps jaune, celui-ci fut considéré comme seule glande spécifique de l'ovaire.

Fraenkel en 1903, puis Loeb, montrèrent les rapports de la grossesse et du corps jaune. Ils arrivèrent à la conclusion qu'en période d'activité du corps jaune toute lésion de la muqueuse utérine par un corps étranger provoque une réaction déciduale (Déciduome expérimental), la destruction des corps jaunes déterminant l'avortement.

En 1910, Bouin et Ancel décrivent la formation de la dentelle endométriale chez la lapine.

La découverte des hormones folliculaires par Allen et Doisy (1923) détrône le corps jaune à la faveur de la folliculine. Ces auteurs reprennent également les travaux de Stockard et Papanikolaou montrant, sur la souris, la périodicité du cycle vaginal et son déterminisme hormonal. Ils apportent ainsi un test commode pour l'étude de la folliculine.

L'action physiologique des hormones d'Allen et Doisy se résume en deux points : 1° production d'une puberté précoce chez les animaux impubères ; 2° détermination de l'œstrus chez les animaux castrés et acceptation du mâle chez le castrat.

L'unité rat ou souris est définie par la quantité minimum des produits nécessaires à provoquer l'œstrus chez l'animal castré.

La même année, Champy et Seaborn, à la suite d'expériences d'injections de folliculine à des lapines, arrivent à des conclusions analogues.

Allen, en généralisant ces recherches, arrive à la conclusion d'une hormone ovarienne unique. Courier, le premier, conteste la théorie uniciste d'Allen en réclamant pour le corps jaune une action hormonale propre.

En 1929, Corner et Allen isolent l'hormone lutéinique confirmant l'objection de Courier.

En 1927, Zondek et Ascheim précisent les rapports des hormones antéhypophysaire et ovariennes, considérant l'hypophyse comme le moteur tout puissant de la fonction sexuelle. Peu de temps après, les mêmes auteurs attirent l'attention sur l'élimination de la folliculine et de l'hormone antéhypophysaire dans l'urine de la femme enceinte, apportant en même temps un test biologique de la grossesse.

L'action de l'antéhypophyse sur l'ovaire de souris impubère se caractériserait, suivant Ascheim, par trois actions : 1° maturation folliculaire sans ovulation ; 2° maturation folliculaire avec points hémorragiques ;

3° formation du corps jaune avec ou sans ovulation. Les deux premières manifestations seraient dues au Prolan A, la dernière au Prolan B.

Champy, Courrier et Brouha s'élèvent contre la notion de pluralité des hormones antéhypophysaires à action génitale.

Evans n'admet pas l'identité des hormones urinaires trouvées pendant la grossesse et celles trouvées dans l'hypophyse.

Champy et Collip admettent que c'est le placenta qui est à l'origine des hormones trouvées dans l'urine de la femme enceinte. La découverte de la folliculine dans l'urine a donné un essor particulier à son étude.

En 1929, deux chimistes, Butenandt et Doisy, presque simultanément, réussirent, en partant de l'urine de femmes enceintes à isoler les principes actifs à l'état de pureté.

Peu de temps après, mais à partir de l'ovaire, Laqueur obtient une substance cristallisée identique à celle obtenue par Butenandt.

Marrian, en 1930, isole un nouveau corps œstrogène caractérisé par la présence d'une molécule d'eau, et d'une activité cinq fois moindre que celle de la folliculine.

Girard, analysant la substance œstrogène extraite de l'urine de jument, isole quatre substances chimiques différentes entre elles par leurs propriétés chimiques et physiologiques.

En 1933, Butenandt fait la synthèse du carbure de base de la folliculine reliant celle-ci à une série de corps voisins et dérivant probablement les uns des autres (Cholestérol, acide biliaire, vitamine D, hormone sexuelle, carbure cancérigène, ainsi qu'une série immense de produits naturels doués de pouvoir œstrogène). Butenandt apporte ainsi une confirmation aux idées de Champy qui, le premier, s'opposa à la notion de spécificité des hor-

mones sexuelles, invoquant des arguments histo-physiologiques (caractère ambo-sexuel). C'est seulement après de longs détours et d'errements multiples que les données physiologiques rejoignent de nouveau les données de la chimie.

PHYSIOLOGIE DES HORMONES FEMELLES

Le cycle ovarien complet se compose de phases folliculaires et lutéiniques séparées par l'ovulation. Au cours de ces deux phases, l'ovaire déclanche par un mécanisme humoral des modifications caractéristiques dans le tractus génito-mammaire. L'ensemble de ces transformations constitue le cycle œstral ou sexuel. Courrier pense que chacune des phases de ce cycle est déterminée par une hormone spécifique : hormone folliculaire et hormone lutéinique ou progestinè.

Szymonoviez et Champy, par l'étude histologique, arrivent, avant toute connaissance d'hormone (1920) à diviser le cycle utérin de la femme en une période de croissance correspondant à l'évolution du follicule et en une période de différenciation correspondant à celle du corps jaune. Ils constatent que pendant la grossesse tout se passe comme si les deux facteurs agissaient simultanément au lieu d'agir successivement comme pendant le cycle mensuel.

La première phase est caractérisée par la prolifération jusqu'à la maturation du follicule, puis par son éclatement et la libération de l'ovule. La deuxième phase lutéinique commence alors, caractérisée par la transformation du follicule éclaté en corps jaune, qui prépare l'utérus à la nidation de l'ovule fécondé.

CYCLE OESTRAL

Les phases folliculaire et lutéinique qui se succèdent chez la femme avec un rythme régulier sont essentiellement discontinues chez la plupart des animaux. Le cycle commence par la phase folliculaire mais alors que chez la femme l'instinct sexuel persiste durant tout le cycle, l'aptitude à la copulation n'apparaît chez les animaux qu'à la fin de cette phase. C'est la période du rut qui constitue l'œstrus proprement dit, s'accompagnant des modifications du tractus génital imputables vraisemblablement à la folliculine. Le follicule éclate soit spontanément, soit au moment du coït, et libère l'ovule. C'est seulement s'il y a fécondation qu'il s'établit une phase lutéinique. Si l'ovule n'est pas fécondé cette phase est à peine marquée et le corps jaune régresse rapidement. L'animal traverse alors une période de calme sexuel jusqu'au nouveau cycle.

En 1923, Allen et Doisy mettent en évidence sur le vagin des rongeurs l'identité de l'action de la sécrétion ovarienne et de l'injection de folliculine. Les cellules de l'épithélium vaginal changent d'aspect, perdent leurs noyaux et se kératinisent peu à peu. Elles se détachent au moment du rut pour former après la copulation une sorte de voile qui met obstacle à toute saillie ultérieure. C'est sur la mise en évidence de ces grandes cellules épithéliales sans noyaux et de formes caractéristiques qu'est basé le test d'Allen et Doisy.

L'animal non fécondé ne subit plus l'action folliculaire et les cellules spéciales disparaissent, le vagin reprenant son aspect normal.

Allen et Doisy ont divisé le cycle œstral du rongeur en quatre périodes que nous décrirons, car il sert de base à l'étude physiologique et au titrage de la folliculine.

1° *Diœstrus* : dure de trois à cinq jours et est caracté-

risé par la présence du mucus associé à des leucocytes et quelques cellules épithéliales. L'épithélium vaginal est bas et muqueux, la lumière utérine est étroite, les glandes sont effilées. La trompe présente des signes de régénération avec quelquefois la présence d'ovules. L'ovaire, vers le milieu de cette phase, présente un vestige de corps jaune de la période précédente.

2° *Le proœstrus* est fugace (huit à douze heures) et caractérisé par la disparition du mucus et des polynucléaire avec présence de cellules épithéliales nucléées. L'orifice de la vulve est béante et rose. L'utérus augmente de volume et les glandes s'hypertrophient. L'épithélium est épaissi avec de nombreuses mitoses dans la membrane basale. De grands follicules remplissent l'ovaire.

3° *L'œstrus* proprement dit comprend deux phases : la première qui dure de trois à quatre jours et caractérisée par la disparition du mucus, la présence de cellules cornées dans le vagin et d'une vulve béante et tuméfiée. Diminution de la distension utérine ; dans l'ovaire, les follicules atteignent la taille maxima, suivi d'oscillation. A la deuxième phase, qui dure de un à deux jours, la vulve s'efface et les cellules cornées se réunissent en amas. Pendant que l'épithélium vaginal se desquame et qu'il y a de nouveau apparition de leucocytes, l'ovaire présente des petits corps jaunes.

4° *Le métaœstrus* ne dure en moyenne que vingt-quatre heures. Les leucocytes envahissent tout le vagin, tandis que disparaissent les dernières cellules cornées. La vulve s'efface, l'utérus devient petit, sa lumière se rétrécit. L'épithélium est bas, les glandes petites et entre les cellules épithéliales apparaissent à nouveau des leucocytes. Les corps jaunes sont bien développés et se colorent en bleu par l'hématoxyline. Quand il n'y a pas ovulation mais atresie folliculaire, les phénomènes sont identiques, quoique l'œstrus soit souvent plus prolongé.

LA NOTION DE L'ACTION HORMONIQUE

A propos de l'étude des caractères sexuels secondaires, nous avons vu que l'ovariectomie double faisait disparaître certains caractères rapprochant la femelle d'un type neutre plus proche du type mâle. En même temps il y a arrêt des phénomènes cycliques avec involution utérine et mammaire. Les modifications secondaires à la castration sur les glandes à sécrétion interne sont manifestes mais actuellement encore fort disputées.

D'après Evans, l'antéhypophyse présente une augmentation des cellules acidophiles et devient plus active en implantation sur l'animal impubère. La thyroïde s'hypertrophie, Hamond admet également l'augmentation du cortex surrénalien. Le métabolisme général est touché, les femelles engraisent, leur activité diminue et le métabolisme de base tombe. Chez les rongeurs, le fait fondamental est la disparition de la kératinisation vaginale périodique avec diminution de l'épaisseur de l'épithélium vaginal. Chez l'animal impubère, la castration provoque également des phénomènes régressifs. L'utérus reste rudimentaire, le vagin n'en s'ouvre que tardivement, tandis que la kératinisation vaginale manquera toujours.

Tous ces phénomènes sont compensés par la greffe ovarienne ou par l'extrait d'organes. Allen, lors de sa découverte de la folliculine, admit que celle-ci était la seule hormone de l'ovaire. Courrier, en étudiant l'action de la folliculine sur la lapine castrée montra qu'elle était incapable à elle seule de provoquer les modifications histologiques concomitantes à la période d'activité du corps jaune. Il a pu empêcher la formation des modifications utérines progestives, corrélatives à l'activité du corps jaune en injectant de la folliculine à hautes doses à une lapine récemment couverte. De ces expé-

riences est née la notion d'antagonisme entre les deux hormones ovariennes (la folliculine semble nécessaire à sensibiliser l'organisme à l'action du corps jaune).

Claudberg, chez la lapine impubère ; Champy et Gley, sur l'animal adulte montrèrent qu'en absence de folliculine, l'extrait lutéinique administré même à hautes doses ne provoquait qu'une congestion, utérine faible, sans prolifération cellulaire.

Il y a donc lieu d'étudier séparément la folliculine et l'hormone du corps jaune ou progestine. Cette dernière hormone est beaucoup moins bien connue, son étude étant restée dans le domaine de quelques spécialistes.

HORMONE FOLLICULAIRE

Le test habituellement employé pour déceler la présence de la folliculine est son action sur l'épithélium vaginal qui a l'avantage de présenter un effet terminal net, et qui permet d'opérer sur l'animal maintenu en vie. Ce procédé présente cependant de multiples inconvénients (exposés dans les traités classiques) et doit être corroboré par d'autres tests. Le titrage biologique repose sur deux réactions décrites dans la première publication d'Allen et Doisy.

1° Apparition des cellules kératinisées chez le rat ou la souris castrée ;

2° Ouverture précoce du vagin du rat impubère.

Des multiples méthodes proposées, celle de Coward et Buru (1927) qui consiste dans une injection huileuse unique, semble la meilleure.

C'est la technique dont se servent Butenandt et Girard.

La réaction positive des frottis vaginaux est caractérisée par la présence de la cellule kératinisée à l'état pur avec disparition des polynucléaires et des cellules

nucléés. L'unité rat est définie par la quantité de folliculine nécessaire et suffisante pour amener chez une rate castrée du poids de 100 gr., les modifications histologiques spécifiques de l'œstrus.

On fait des injections de 0,5 cc. de solution huileuse, les frottis vaginaux sont faits deux fois par jour. L'œstrus apparaît 36 heures après la première injection. L'unité est prise pour un essai donnant 70 % de réponses positives. Une unité rat équivaut approximativement à cinq unités souris (Løwe).

Le deuxième test, l'ouverture du vagin du rat impubère, fut surtout employé par Curtis et Doisy.

Les auteurs emploient soit la folliculine, $C^{18}H^{22}O^2$, soit l'hydrate de folliculine, $C^{18}H^{24}O^3$, en injections multiples. L'hydrate de folliculine se montre vis-à-vis de cette réaction six fois plus actif que la folliculine.

Ces faits, confirmés par Dixon, Marrian et Brown, sont extrêmement intéressants, car ils nous montrent comment deux corps presque chimiquement identiques, peuvent, dans une réaction biologique, présenter des variations à la fois quantitatives et qualitatives. Nous trouvons là une première indication du mécanisme des hormones ambo-sexuelles décrites par Champy.

NON-SPECIFICITE DE LA FOLLICULINE

Trouvée d'abord dans le liquide des follicules de Graaf, dans le placenta, le corps jaune, puis dans l'urine de femme enceinte, ainsi que dans l'urine de jument pleine, la folliculine fut également signalée chez la plupart des vertébrés et invertébrés (Løwe), notamment chez les papillons. La non-spécificité zoologique s'est étendue au règne végétal, car on a retrouvé la folliculine dans différentes espèces (pomme de terre, persil, etc.), Ascheim l'a même mise en évidence dans le pé-

trole. Mais les découvertes les plus remarquables au point de vue physiologique sont celles qui ont décelé la présence de la folliculine dans les testicules (Fellner), ainsi que dans le sang de l'homme normal (Laqueur). Cette découverte a eu une signification toute spéciale depuis que Freund a montré son action sur la croissance des vésicules séminales des rongeurs castrés.

SUBSTANCES OESTROGENES

Le pouvoir œstrogène — kératinisation vaginale — n'est pas spécifique de l'hormone femelle. A côté de celle-ci, il y a des substances œstrogènes chimiquement définies non identiques à la folliculine.

En 1928, Gsell et Buss montrèrent que le taurocholate à dose de 1- mmgr provoquait l'œstrus chez la souris castrée. Cook et Doods provoquèrent l'œstrus à l'aide des carbures pentacycliques de synthèse à squelette phénanthrénique, ainsi le 1-2 benzopyrène et le 5-6 cyclo-penténo-benzanthracène, doué d'un pouvoir cancérigène, provoquent l'œstrus chez les souris castrées. La vitamine D., l'ergostérol et certains de ses dérivés provoquent une réaction œstrogène complète s'accompagnant de réactions utérines et d'hypertrophie mammaire. Greenwood signale même leurs pouvoirs féminisants sur le plumage de chapon.

Tous ces corps ont ceci de commun entre eux de posséder dans la molécule, le squelette phénanthrénique, comme toute une série de corps en relation avec le phénomène de croissance et de la différenciation tissulaire ainsi que les organisateurs embryonnaires mis en évidence par Spemann.

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE LA FOLLICULINE

Toutes les réalisations hormonales sont conditionnées par deux facteurs, la sécrétion hormonale et la « sensible locale », organe réactif qui suivant son état de croissance peut réagir différemment à une même substance. Or, dans le cycle génital, il y a deux ordres de faits successifs, une période de croissance suivie d'une période de différenciation cellulaire.

« Si on raisonne avec les substances actives au lieu de raisonner avec les follicules ou les corps jaunes, le tissu interstitiel, ou les cellules diciduales, on aboutit à des notions claires, et suffisamment explicatives de la part des phénomènes ». (Champy).

Toute généralisation hâtive reste suspecte. Nous distinguerons deux ordres de phénomènes déterminés ou seulement accélérés par la folliculine : a) processus prolifératif et b) processus sécrétoire.

ACTION PROLIFERATIVE

L'injection de folliculine à des femelles impubères amène l'éclosion des caractères sexuels secondaires, la maturité et le développement d'un cycle œstral normal. L'accélération des phénomènes de croissance est énorme et ces phénomènes peuvent être reproduits chez les animaux encore allaités. La prolifération cellulaire est particulièrement nette sur la muqueuse et la musculature utérine. L'explosion mitotique est précoce et se manifeste 40 ou 50 heures après l'injection. Champy a montré que les phénomènes mitotiques sont concomitants d'une congestion vasculaire accompagnée d'une prolifération de l'endothélium vasculaire. L'utérus présente un développement macroscopique accentué avec distension de sa cavité. L'hypertrophie de la muqueuse et de la paroi musculaire paraît

être obtenue par clivage des fibres musculaires (Champy). L'action de la folliculine se produit même en l'absence de l'hypophyse (Smith), et la prolifération utérine peut être considérée comme spécifique de celle-ci. Chez les lapines, le développement de la muqueuse utérine reste incomplet. Il y a hypertrophie avec formation de bourrelets saillants, dans la lumière, sans présenter les modifications de la pseudogestation. L'injection de progestine à ce moment provoque une prolifération intense de l'épithélium avec formation d'une dentelle endométriale. L'injection isolée de progestine est incapable de produire cette action (Hisaw et Claudberg). Chez les castrats comme chez les animaux impubères, la folliculine détermine une hypertrophie de la muqueuse vaginale accompagnée d'hyperplasie et de kératinisation secondaires.

Champy, sur le cobaye mâle, montre un phénomène de prolifération de la glande mammaire.

ACTIONS SECRETOIRES

Sur l'utérus des rongeurs, l'administration de folliculine détermine même, en l'absence d'hypophyse, une sécrétion muqueuse très abondante qui distend l'organe. Chez le lapin, la différenciation utérine est incomplète avec la folliculine et ne devient complète qu'à la période lutéinique.

Chaque fois que les extraits sont suffisamment purs et débarrassés de leur folliculine, ils restent inactifs sur l'utérus des animaux impubères ou castrés (Hisaw et Claudberg).

La folliculine augmente de 10 à 20 % le métabolisme basal des femelles castrées et agit sur le tonus musculaire, ainsi que sur le système nerveux trophique et sensoriel, de même que sur la fonction hématopoïétique (Verzar et Awag). Sur l'hypophyse, la folliculine fait dispa-

raître les cellules chromatophobes qui apparaissent chez le rat castré (Hohlweg et Zondek).

Evans a montré qu'après la castration, l'activité de l'hypophyse, mesurée par implantation de celle-ci sur le rat impubère, donnait une augmentation très nette, l'activité pouvant même doubler.

De l'ensemble de ces faits, on peut admettre comme démontré que le phénomène de prolifération du tractus génito-mammaire, phénomène de croissance correspondant à la période de maturation folliculaire, est sous la dépendance de la folliculine. L'augmentation printanière de la folliculine chez les végétaux relève vraisemblablement d'un processus de division cellulaire intense.

ORIGINES DE LA SECRETION FOLLICULAIRE

ORIGINE FOLLICULAIRE

ORIGINE PLACENTAIRE. — ORIGINE EMBRYONNAIRE

RELATION DE LA FOLLICULINE

ET DES PROCESSUS DE CROISSANCE

Les auteurs admettent généralement que la sécrétion de folliculine est liée à celle du liquide folliculaire. Allen, bien qu'admettant que certains tissus soient capables de sécréter la folliculine, voit dans la présence constante de cette hormone dans le follicule de tous les mammifères, la preuve de son origine folliculaire.

Zondek et Ascheim, par l'implantation d'antéhypophyse à des souris impubères ont apporté une preuve permettant d'affirmer que le développement folliculaire était l'agent unique de l'œstrus.

Peu de temps après, Parkes montra par l'action des rayons X que l'œstrus pouvait persister en absence de tout développement folliculaire.

Les recherches de Frank et Zondek mettent en évidence la présence de folliculine dans le corps jaune. Puis Ascheim et Zondek la caractérisent dans l'urine et le placenta.

Fellner chez les mâles et Butenandt, montrent enfin (1931) l'identité chimique entre les folliculines végétales et animales. Zondek et Ascheim par l'implantation de cellules thécales des follicules humains ont été amenés à penser que c'était au niveau des cellules de la thèque que se faisait la sécrétion de folliculine.

Parkes voit une hypertrophie interstitielle secondaire, à la castration par les rayons X avec suppression de la sécrétion de liquide folliculaire par destruction de la granulosa, mais la sécrétion de folliculine persiste, les cellules thécales étant transformées en cellules interstitielles (Bouin). Toutes ces observations ne prouvent nullement l'identité entre le liquide folliculaire et « l'hormone folliculine », elles permettent au contraire d'envisager une simultanéité dans leur élaboration.

Moricard dans une étude cytologique très poussée arrive, quant à la localisation de la sécrétion folliculinique à la conclusion suivante : au point de vue morphologique : 1° Structure endocrinienne de la thèque interne du follicule ; 2° Absence de vascularisation de la granulosa.

L'ensemble des faits cytologiques ne permet pas d'admettre que le liquide folliculaire soit en quelque sorte excrété de la cavité folliculaire au cours de sa maturation. Les cellules de la granulosa produisent indiscutablement le liquide folliculaire, on est obligé d'admettre que ce ne sont pas les éléments qui produisent la folliculine, celle-ci passant dans l'organisme pendant la maturation folliculaire. Sécrétion de folliculine et sécrétion des liquides folliculaires seraient deux phénomènes contemporains, mais différents de la maturation folliculaire. La première serait élaborée dans la thèque tandis que le liquide folliculaire relèverait des cellules de la granulosa.

Se basant sur la constatation que le moment où l'ovocyte va présenter ses mitoses de maturation coïncide avec l'ovulation et que, à ce moment, l'ovule vient directement en contact avec le liquide folliculaire contenant la folliculine, Moricard émet l'hypothèse d'une relation entre l'apparition des mitoses de maturation et la présence de folliculine.

L'identité chimique de la folliculine extraite des noyaux de Palmes et de celle extraite de l'urine de la femme enceinte (Butenandt), sa grande généralité et sa présence presque constante dans tous les phénomènes de division qu'elle semble en partie déterminer ou favoriser, augmente énormément son intérêt biologique et permet de la relier aux phénomènes essentiels de la reproduction.

ORIGINE PLACENTAIRE ET EMBRYONNAIRE

Amanti en 1928 paraît avoir été le premier qui discute l'origine placentaire de la folliculine. Etudiant la folliculinurie d'une femme enceinte de 4 mois, il constate qu'après la castration l'élimination folliculinique restait normale. L'auteur admet que le placenta serait probablement à l'origine de la folliculine trouvée dans les urines et discute la possibilité d'une sécrétion, liée aux glandes endocrines du fœtus.

Un très grand nombre d'observations ultérieures permettent d'admettre qu'après castration chez une femme enceinte, la folliculinurie persiste normalement. L'évolution de l'œuf chez la femme enceinte s'accompagne d'une sécrétion de folliculine et de son élimination même en l'absence de l'ovaire.

De là à conclure directement à l'origine placentaire nous semble exagéré. Il y a néanmoins de fortes présomptions en faveur de l'hypothèse placentaire bien que rien n'indique que ce ne soient pas les tissus embryon-

naires ou tout autre organe qui sécrète la folliculine.

L'hypothèse d'une sécrétion folliculinique par tout autre organe maternel que le placenta est possible ; le placenta étant perméable à la folliculine (Courrier) jouerait uniquement le rôle d'une éponge.

Champy, Philippe et Collip admettent la possibilité d'une sécrétion hormonale par le placenta. Collip précise l'état chimique de la folliculine placentaire qui répondrait à la formule $C^{18}H^{23}O^3$, c'est-à-dire folliculine hydratée et différente de celle obtenue par Laqueur à partir du liquide folliculaire ($C^{18}H^{22}O^2$). L'auteur admet l'origine placentaire de la folliculine trouvée chez la femme enceinte. Cette origine placentaire apporterait ainsi une preuve de l'action de la folliculine sur la prolifération cellulaire.

L'élaboration de la folliculine à partir du tissu embryonnaire très longtemps niée n'a gagné d'intérêt que lorsque Løwe en 1927 constata la présence de substances œstrogènes dans les plantes. Surtout abondantes dans le germe, les plantes présentent un maximum de substance œstrogène au printemps au moment de la croissance. Silberstein recherchant les substances œstrogènes dans les tissus irradiés arrive à la conclusion que ces substances devaient être en rapport avec une multiplication cellulaire.

En 1933, Cook et Doods montrent que les carbures cancérigènes de synthèse sont doués d'un très haut pouvoir œstrogène. Cliniquement la mort du fœtus s'accompagnant de rétention placentaire provoque la disparition de l'élimination folliculinique.

Expérimentalement l'extirpation fœtale isolée (sans extirpation placentaire), fait toujours cesser la folliculinurie, ce qui apporte un puissant argument en faveur de l'origine embryonnaire de la folliculine.

Pourra-t-on un jour relier les organisateurs embryonnaires à la folliculine ou à des substances très voisines ?

Les travaux de Spemann permettent de l'espérer.

L'origine ovarienne de la folliculine peut être considérée comme démontrée, mais il ne semble pas moins certain que cela ne soit la source unique de la folliculine.

HORMONES LUTEINIQUES

Dès 1923, Courrier s'élève contre l'opinion d'Allen qui voit dans la folliculine l'hormone sexuelle femelle unique, l'injection de folliculine restant incapable de reproduire les processus observés par Bouin chez la lapine durant la période d'activité du corps jaune.

Corner en reprenant les expériences de Bouin sur la formation du corps jaune chez les lapins, prouva l'existence de l'hormone lutéinique. Par un extrait de corps jaune de truie, l'auteur reproduit les modifications progestatives liées à l'activité du corps jaune chez la lapine castrée immédiatement après le coït, prolongeant l'évolution normale de la gravidité chez ces lapines. Hisaw décrit un nouveau test d'activité du corps jaune — mobilisation de la symphyse pubienne consécutive à l'injection d'extrait lutéinique. Enfin en 1931, Courrier conclut définitivement que le corps jaune sécrétait une hormone spécifique et différente de la folliculine.

Les extraits lutéiniques sont éprouvés de différentes façons :

1° L'injection d'extrait de corps jaune chez la lapine castrée préalablement traitée par la folliculine provoque une hypertrophie de la muqueuse utérine, c'est la dentelle endométriale, spécifique de l'action du corps jaune (Ancel et Bouin) ;

2° Chez le cobaye, en période d'activité du corps jaune, on obtient une réaction déciduale de la muqueuse après traumatisme de celle-ci, c'est le déciduome expérimental (Loeb) ;

3° Action empêchante sur l'ovulation et sur les manifestations du rut ;

4° Continuation de la gestation en absence d'ovaire ;

5° Effet sur la contractilité du myomètre ;

6° Ouverture de la symphyse pubienne par relâchement des ligaments. Cette dernière manifestation est due à une hormone particulière : la Relaxine. La Relaxine diffère de la progestine par sa composition chimique, elle donne les réactions protéidiques et est facilement détruite par les ferments protéolytiques. Insoluble dans les solvants des graisses son Ph est de 5,7. Elle résiste à l'oxydation, mais est détruite par la chaleur à 50° à sec et à 85° en solution. On la trouve dans le sang au cours de la gravidité.

La progèstine est une substance ternaire et ne donne pas les réactions des peptides. Soluble dans l'eau et dans les solvants de graisses, elle résiste à la chaleur, mais s'oxyde facilement. L'action sur l'utérus lui est spécifique et paraît fournir le test le plus sûr. La propriété nidatrice peut être utilisée en vue de son dosage.

RAPPORTS FONCTIONNELS DE LA FOLLICULINE ET DES HORMONES DU CORPS JAUNE

Leurs actions sont nettement différentes sur les organes génitaux et on ne peut remplacer l'une par l'autre. La folliculine sensibilise le tractus génital et lui permet de réagir à la progèstine qui provoque alors des processus de différenciation sécrétoire. Il y a toutefois un antagonisme entre ces deux hormones, c'est ainsi que la progèstine est indispensable à la nidation de l'œuf tandis que la folliculine s'y oppose (Courrier). De même le corps jaune semble posséder une action anti-œstrale.

L'ensemble des recherches chez le rat, démontre l'existence d'un antagonisme réciproque entre les deux hor-

mones ovariennes, comme l'a montré Courrier. Ainsi, on constate suivant la quantité des hormones en présence une neutralisation balancée de l'une ou de l'autre. A l'action anti-œstrale du corps jaune s'ajoute une action anti-lutéinique de la folliculine.

De fortes doses d'hormones folliculaires annihilent totalement l'influence du corps jaune sur l'endomètre et la réaction déciduale fait défaut. Mais si on diminue la quantité de folliculine, une réaction déciduale apparaît, tout d'abord légère, puis le déciduome est d'autant plus volumineux que la dose de folliculine devient plus faible, le corps jaune étant de moins en moins gêné dans son action. Chez la lapine, la folliculine s'oppose à la réalisation du déciduome traumatique. On peut obtenir une suppression momentanée de l'activité des corps jaunes, en administrant des faibles quantités d'hormone folliculaire au début de la phase lutéinique : la dentelle endométriale n'apparaît alors pas, mais si l'on cesse les injections, les corps jaunes temporairement neutralisés reprennent le dessus et une dentelle tardive se constitue. Si la dose de folliculine atteint un certain seuil, il y aura suppression définitive de la dentelle endométriale.

L'action anti-lutéinique de la substance œstrogène a pour autre conséquence l'avortement folliculinique. Il fut démontré que la folliculine donnée, dans l'intervalle qui sépare la fécondation de la nidation intra-utérine, s'oppose à cette nidation. La résorption ou la destruction des jeunes corps jaunes entraîne la résorption ou l'expulsion du fœtus.

L'arrêt de la grossesse sous l'influence de la folliculine ne se produit pas par arrêt des fonctions des cellules lutéiniques. L'antagonisme entre l'hormone du corps jaune et la folliculine ne consiste pas dans une action directe des deux hormones ; Skowron et Courrier pensent que l'antagonisme se manifeste au niveau des récepteurs, c'est-à-dire au niveau de la muqueuse utérine.

Les hormones folliculaire et lutéinique existent en proportion variable et se succèdent, assurant le cycle sexuel normal.

ETUDE CHIMIQUE DES HORMONES SEXUELLES

Les recherches chimiques ont porté sur la folliculine, première hormone nettement isolée. On l'a extraite d'abord de l'ovaire, puis de l'urine des femmes enceintes et par la suite en quantité très importante, du placenta.

Yscovesco et Fellner (1913) montrèrent que les solvants des lipoides étaient supérieurs aux solvants aqueux pour l'extraction des hormones des ovaires et du placenta.

En 1915, Fraenkel prenant ces travaux pour base, trouve que l'hormone femelle est une substance lipoidique et thermostable.

Jordan et Doisy précisent la technique d'extraction en employant une solution d'hormone dans l'alcool éthylique à 70° traité par l'éther de pétrole, qui enlève le cholestérol et d'autres impuretés. La folliculine était peu soluble dans l'éther de pétrole et plus soluble dans l'alcool, le cholestérol étant au contraire presque insoluble dans l'alcool. En soumettant les liquides folliculaires à l'hydrolyse alcaline suivie d'une extraction par l'éther, on obtenait des extraits très actifs.

En 1929, Franck et Marrian arrivent à la conclusion que l'hormone est faiblement acide et renferme une ou plusieurs fonctions phénoliques, car traitée par les alcalis on obtenait des sels.

Ce fut grâce à une découverte de Zondek et Ascheim en 1927, qu'on sut qu'il existait dans l'urine des femmes enceintes la substance active de l'ovaire. Cette urine est assez riche en folliculine, beaucoup plus que l'ovaire lui-même. Si nous prenons comme unité pour cette hormone la quantité nécessaire pour provoquer l'œstrus, chez la souris castrée, nous avons les chiffres suivants :

Un kilog d'ovaire total donne une activité de 100 unités souris. L'urine de 24 heures d'une femme enceinte renferme 8.000 à 10.000 unités souris.

La cristallisation et la connaissance chimique de la folliculine a été fonction directe de cette découverte. En août 1929, Doisy obtient les premiers cristaux de folliculine; en octobre, Butenandt publie ses résultats d'extractions urinaires. Le corps que ces auteurs avaient obtenu fondait à 240° et semblait correspondre à la formule $C^{18}H^{22}O^2$. Par la préparation d'un monoxime et d'un monoacétate ils montraient qu'un des oxygènes se trouvait dans un groupe cétonique et l'autre dans un groupe oxydrique.

CORPS DE MARRIAN

Marrian en 1930, isole de l'urine des femmes enceintes un corps dont le point de fusion est de $264^{\circ},26$.

La préparation d'un triacétate indiquait la présence des trois oxydriques et apporta un nouvel argument en faveur de l'existence d'une fonction cétonique de l'hormone femelle. En collaboration avec Butenandt, Marrian obtient cette substance à l'état de pureté et lui donne la formule $C^{18}H^{24}O^3$. Butenandt réussit par l'action prolongée du bisulfite de K à haute température à enlever une molécule d'eau et obtient ainsi la folliculine $C^{18}H^{22}O^2$. Ce serait donc un hydrate de folliculine sans fonction cétonique et plus acide que la folliculine.

Girard en purifiant le corps de Marrian n'a pas trouvé de folliculine $C^{18}H^{22}O^2$, mais moins de 1 % d'une cétone inactive. Par contre par des cristallisations successives on obtient des fractions de solubilité variable. On ne peut pas affirmer sans réserve la composition exacte du corps de Marrian, et Butenandt (1933) pense qu'il s'agit d'un mélange cristallin. Par contre l'existence d'un hydrate de folliculine à trois fonctions OH est démontrée.

Il y a quelques années, Zondek montra que l'urine de la jument gravide était plus riche en follicule que celle de la femme enceinte.

A. Girard arriva à extraire industriellement cette folliculine et à en donner l'étude. La folliculine équine est en réalité un mélange dans lequel on a pu extraire 4 substances. Une folliculine identique à celle de la femme, ayant les mêmes caractères, physiques et chimiques correspondant à la formule $C^{18}H^{22}O^2$. A côté de celle-ci, Girard isola trois substances différentes, une hormone appelée équiline de formule $C^{18}H^{20}O^2$ et des constantes physiques suivantes : point de fusion 238° , pouvoir rotatoire de $\alpha = +308^\circ$, son activité physiologique est plus faible que celle de la folliculine. La deuxième hormone rencontrée est l'hypuline dont on ne connaît pas encore de façon sûre la formule, et qui a les constantes suivantes : fusion 233° , pouvoir rotatoire de $\alpha = +128^\circ$. La troisième hormone trouvée est l'équilinine de formule $C^{18}H^{18}O^2$, son point de fusion est de 258° et son pouvoir rotatoire de $\alpha = +87^\circ$. Elle possède un groupement naphthalénique donnant avec KOH la coloration bleue des naphthols, ainsi que des picrates hormonales qui permettent de les séparer les unes des autres jusqu'à l'obtention de la folliculine pure.

Pour obtenir l'équilinine il a fallu traiter 52 tonnes d'urine de jument gravide qui donnèrent 1 gr. 5 d'hormone. Javillier pense également qu'il existe plusieurs folliculines *alpha*, *bêta*, *gamma*, question qui est encore à l'étude.

TECHNIQUE D'EXTRACTION ET CRISTALLISATION

Plusieurs techniques d'extraction ont été indiquées, voici celle de Butenandt : les urines additionnées d'eau sont épuisées par l'éther de pétrole qui élimine le cholestérol. On redissout par l'alcool à 70° et on épuise par le benzène, la phase alcoolique est rejetée et on a un produit

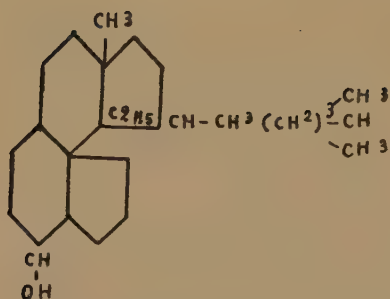
actif de 3.000 jusqu'à 500.000 unités souris par gramme. On traite par le HCl la solution benzénique qui est épuisée par l'éther. La solution étherée traitée par Co^3Na^2 abandonne les acides organiques vrais, la folliculine reste sous forme éthérosoluble, avec une fonction phénolique libre. En ajoutant à cette dernière fraction de la soude, la folliculine donne un phénate insoluble dans l'éther. Par acidification de la solution sodique on déplace la folliculine de son sel de soude et on peut l'extraire de nouveau à l'éther après distillation dans le vide profond. On dissout alors la folliculine dans l'alcool, on la laisse cristalliser.

STRUCTURE CHIMIQUE DE LA FOLLICULINE

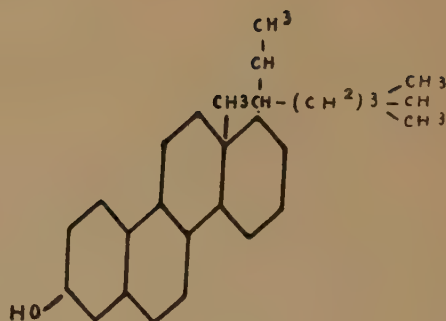
Cette connaissance a suivi les travaux des physiciens qui, par l'étude cristallographique aux rayons X, par l'étude des propriétés du film monomoléculaire montrèrent comme très vraisemblable l'arrangement cyclique du phénanthrène pour l'ensemble des noyaux hexagonaux.

Dès 1932, Marrian émit l'hypothèse que l'hormone femelle devait avoir la structure du cholestérol, alcool de poids moléculaire élevé, de structure polycyclique et physiologiquement présent dans toutes les cellules vivantes. La même année, Butenandt émet une hypothèse analogue, la folliculine serait un dérivé des cholestérols et, par là, des acides biliaires se rattachant à la série du phénanthrène.

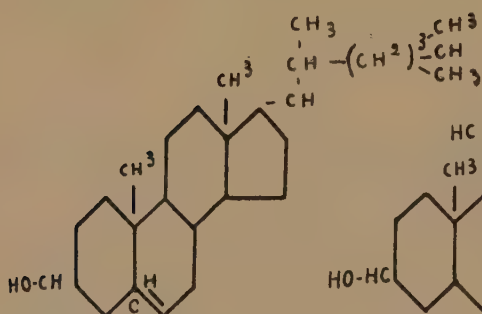
Ayant trouvé dans l'urine des femmes enceintes et seulement dans ces urines le Pregnadiol $\text{C}^{21}\text{H}^{36}\text{O}^2$ qui, par oxydation chromique donne un corps très voisin du cholestérol, Butenandt dirigea les recherches des hormones sexuelles vers les stérols.



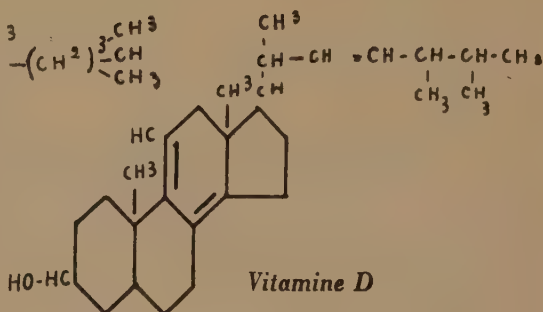
*Cholestérol
de Windaus et Wieland*



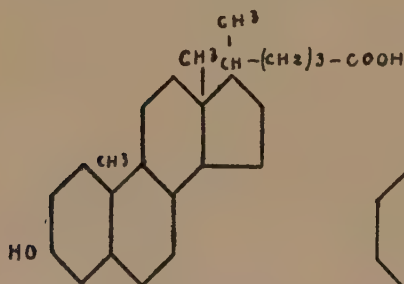
*Cholestérol
de King Rosenheim et Bernal*



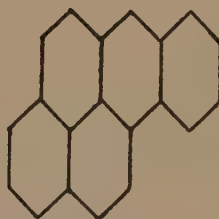
Cholestérol Formule actuelle



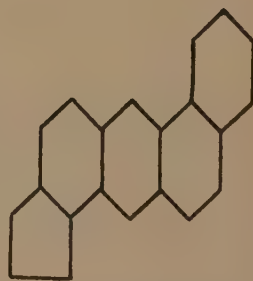
Vitamine D



Acide biliaire

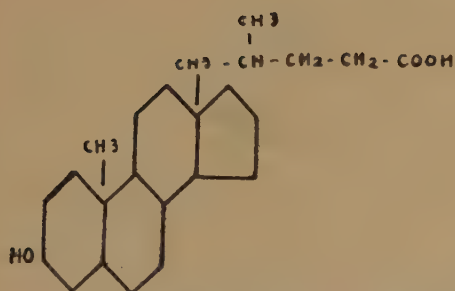


*Carbure cancérigène de Cook
et Doods Benzopyrène 1,2*

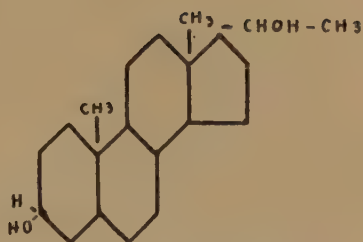


*5, 6, Cyclopenthéno
1,2 Benzenouanthracène*

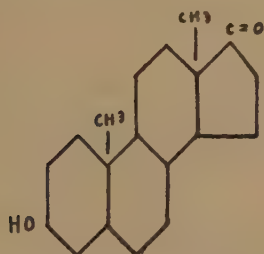
Rosenheim, King, Bernard en 1932, apportent des arguments d'ordre chimique et physique qui leur permettent de modifier la formule du cholestérol de Windaus et Wieland. Ces recherches montraient la parenté du cholestérol et du chrysène.



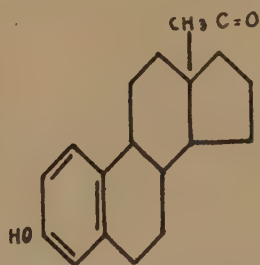
Acide lithocholique $C_{24} - H_{40} O_3$



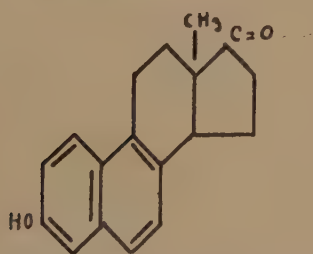
Pregniadiol $C_{21} - H_{30} O_2$



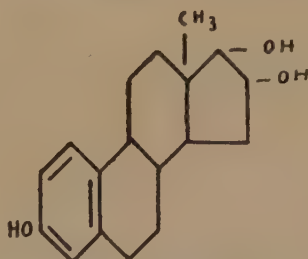
Hormone mâle $C_{19} - H_{30} O_2$



Folliculine $C_{18} - H_{22} O_2$



Equilenine $C_{18} - H_{18} O_2$



Corps de Marrian $C_{18} - H_{24} O_3$

Wieland discute la formule de King, et Rosenheim aboutit au schéma définitif du cholestérol qui possède le squelette du phénanthrène. Schéma qu'on peut considérer comme définitif.

En 1932, Marrian a formulé l'hypothèse que les hormones œstrogène pourraient posséder des squelettes fondamentaux de cholestérol et d'acides biliaires.

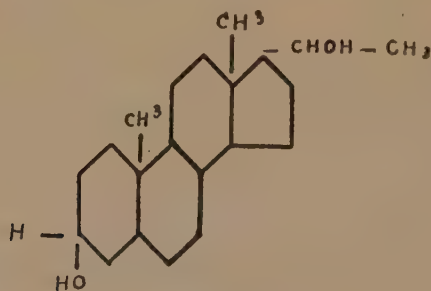
Alors on peut envisager une dérivation de ces corps à la folliculine par : 1° amputation de la chaîne latérale

par oxydation avec formation d'un groupe carbonyle au point d'attache de cette chaîne ; 2° aromatisation d'un noyau porteur d'oxydrile qui d'alcoolique devient phénolique.

Chimiquement on a isolé dans des fractions étherées une oxylactone non saturée, la progynone de formule approchée $C^{23}H^{30}O^3$ à côté d'un autre composé très peu soluble dans les solvants organiques et sans action hormonale des formules $C^{21}H^{36}O^2$ (Marrian), donnant un diacétyl, ce composé deux fois alcool fut appelé Prègnadiol (Butenandt).

Le Pregnadiol est un composé saturé à 4 noyaux hydrogénés. Par oxydation chromique il donne une diacétone $C^{21}H^{32}O^2$. Puis l'acide cétodicarboxylique $C^{21}H^{32}O^5$. Le second carbonyle est donc stable à l'oxydation chromique et probablement situé dans une chaîne latérale comme la dicétone. Traité par l'iode, on obtient de l'iodoforme, ce qui indique la présence d'un groupement $Co-CH^3$ il y a donc un groupement $CHOH-CH^3$ dans le pregnadiol.

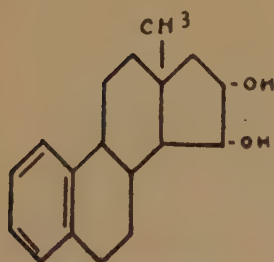
L'existence des 4 noyaux dans sa formule brute, ses propriétés chimiques le rapprochent étroitement au stérol : on lui assigne la formule suivante :



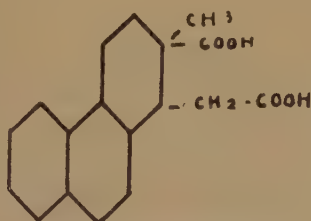
Pregnadiol

Ce corps serait un terme intermédiaire dans la transformation des acides biliaires en folliculine, en voici la confirmation expérimentale : Le corps de Marrian soumis à la fusion alcaline donne l'acide phénol dicarbocyle

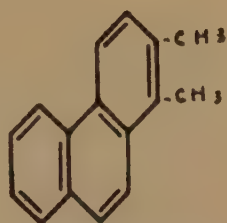
$C^{18}H^{22}O^5$ qui chauffé avec du Sélénium donne, par déshydrogénation et perte des $2CO^2$, le diméthylphénendrol qui traité par la poudre de zinc perd de l'oxygène en donnant le 1-2 diméthylphénanthrène.



Corps de Marrian



Acide Phénolcarboxyl

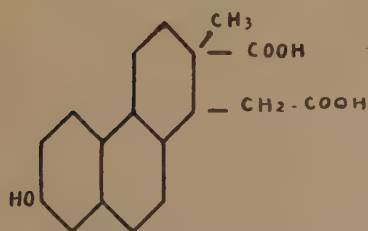


Diméthylphénendrol

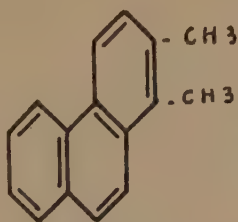
D'autre part, on obtient des diméthylphénandrols à partir de l'acide éthiobilianique (Wieland).

Ceci démontre que la folliculine possède au moins trois cycles hexagonaux. Buttner obtient à partir du nitrate de folliculine du chrysène.

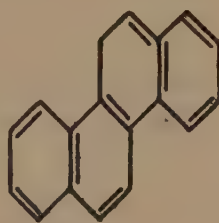
Comme d'autre part, on obtient à partir des acides biliaires et du cholestérol, le chrysène, on peut admettre



Acide ethiobilianique



Diméthylphénendrol



Chrysène

que le carbure fondamental et commun à ces corps serait le chrysène. Les doubles liaisons devaient être dans un noyau aromatique (benzénique) qui devait être lié à des noyaux saturés. Marrian montra que les deux groupements hydroxyl de l'hydrate étaient sur un noyau saturé.

Les travaux cristallographiques et radiographiques du

film monomoléculaire de Bernal et Adam, démontrèrent que les groupements fonctionnels de la folliculine se trouvaient aux deux extrémités opposées de la molécule et que les squelettes chimiques correspondaient à celui du phénanthrène. Lorsqu'on traite l'hydrate de folliculine par fusion alcaline, il se forme un acide phénolcarboxylique ($C^{18}H^{22}O^5$) qui réduit donne un dérivé du phénanthrène, les 13-14 diméthylphénanthrène, carbure qui a pu être préparé par synthèse à partir du naphthalène.

Ce même corps s'obtient également à partir de l'acide éthiobilianique, ce qui apporte une nouvelle preuve de la parenté entre les hormones sexuelles, les acides biliaires et le cholestérol.

Il paraissait vraisemblable qu'on pourrait obtenir du chrysène à partir des hormones sexuelles, c'est ce que Butenandt a obtenu à partir du corps de Marrian. Quand on hydrogénise par catalyse la folliculine, on fixe des hydrogènes et on arrive à un dérivé hexahydré de la folliculine ce qui prouve que la formule proposée par Butenandt correspond à la réalité. En 1934, Butenandt met en évidence le noyau benzénique de la folliculine.

Il y a donc un même schéma fondamental à squelette phénanthrénique pour le cholestérol, les acides biliaires et les hormones sexuelles. Le même schéma a été également adopté par Cook et Doods pour les corps à propriétés œstrogènes.

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

DE LA FOLLICULINE

La folliculine chimiquement pure est une substance blanche, cristallisée, tantôt en lamelles nacrées brillantes du système monoclinique, tantôt en tables transparentes orthorhombiques. Sa formule brute $C^{18}H^{22}O^2$ correspond

à un corps de nature tricyclique de constantes physiques suivantes : Point de fusion $256^{\circ},2$. Son pouvoir rotatoire est de $\alpha = +156^{\circ}$ (suivant certains auteurs il serait égal à $+162^{\circ},5$).

Très peu soluble dans l'eau (quelques milligrammes par litre), l'hormone ovarienne cristallisée est modérément soluble dans les lipoides et les solvants organiques usuels (éther, chloroforme, benzène, acétone), son meilleur solvant est la pyridine. Très stable à la chaleur, aux agents de l'hydrolyse, elle reste insensible à l'action des diastases (Jourdan et Doisy). Elle se conserve indéfiniment à l'abri de la lumière et de l'air.

Au point de vue chimique, la folliculine présente une fonction phénolique OH et un groupement cétone CO. On obtient facilement des éthers et des éthers-oxydes, de même que des carbazones et des hydrazones. Quand on hydrogénise en présence de NI, on transforme les groupements CO en groupements alcooliques et on obtient la dihydrofolliculine. Si on continue l'hydrogénisation, on peut fixer jusqu'à 6 atomes d'hydrogène. L'activité physiologique de l'hormone chimiquement définie est considérable et peut être rapprochée de l'activité des vitamines.

La folliculine est très répandue dans le monde vivant, son importance physiologique est considérable aussi bien dans le règne animal que dans le règne végétal. On sait que l'injection d'extraits de certains végétaux (pomme de terre, cerise, persil, prune, etc.), provoque l'œstrus des rongeurs ; les mécanismes humoraux ne sont donc pas propres seulement aux animaux, mais interviennent également chez les végétaux. En mettant des traces de folliculine dans l'eau où se trouvent des pieds de jacinthes, on obtient un développement sensiblement plus rapide.

QUELS SONT LES GROUPEMENTS FONCTIONNELS ACTIFS ?

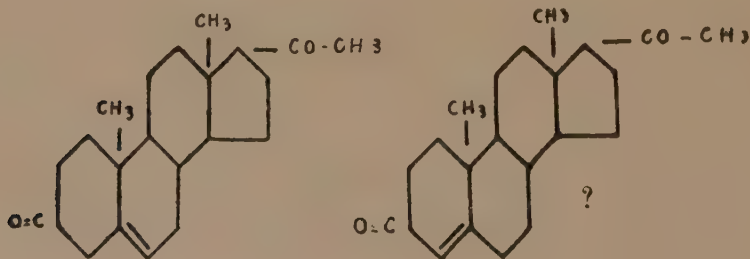
Le groupement phénolique est indispensable, si on supprime cette fonction, l'action physiologique devient nulle. La fonction cétonique est également indispensable. Par contre lorsqu'on prépare un sel comme par exemple le benzoate de folliculine on obtient un corps dont l'activité hormonale est à la fois plus grande et plus durable. De même en hydratant la folliculine, on obtient la didihydro-folliculine qui serait, physiologiquement, plus active et qui aurait l'avantage de pouvoir agir par voie buccale.

HORMONE DU CORPS JAUNE

Cette substance est encore mal connue ; plusieurs auteurs ont extrait un complexe hormonal du corps jaune qui serait une association d'hormones. En faisant agir ce complexe hormonal sur la lapine castrée, on a reconnu trois corps :

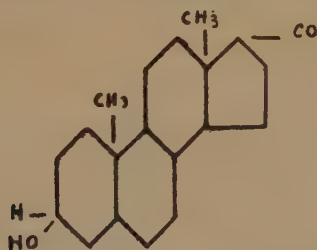
- 1° $C^{21}H^{34}O^2$, corps physiologiquement inactif ;
- 2° $C^{21}O^{30}O^2$, corps dicétonique actif.
- 3° $C^{21}H^{30}O^2$ corps actif.

Les auteurs attribuent à ce corps une structure analogue ou très voisine de celle des folliculines.



HORMONES DE L'HOMME ET DES ANIMAUX MALES

En 1931, Butenandt a annoncé avoir isolé l'hormone sexuelle mâle. En réalité on ne se trouve pas en présence d'une seule substance définie. On l'a trouvé dans le testicule et dans l'urine de l'homme et des animaux mâles. L'hormone mâle agit sur le phénomène de croissance de l'homme jeune ainsi que sur le développement des organes génitaux, intervient dans la sécrétion des glandes annexes, dans la durée de l'activité des spermatozoïdes et enfin elle préside au développement de certains caractères sexuels secondaires. Pour l'hormone mâle on a choisi comme unité le développement que présente la crête du coq sous l'influence de son injection (ces réactifs des crê-



Hormone mâle cristallisée par Maino et Frattini

tes de coq n'ont d'ailleurs rien de spécifique car il s'agit d'un caractère ambo-sexuel comme l'a montré Champy). L'unité d'hormone est la quantité minimum nécessaire qui injectée, dans un temps donné, provoque un accroissement de 20% de la surface de la crête du coq. On l'a appelé Androstéron et elle correspond à la formule brute $C_{19}H_{30}O$. Elle cristallise en tablettes. Sa constante physique est la suivante : fusion à 273° — pouvoir rotatoire $\alpha = +93$, son activité physiologique est considérable, on a vu que quatre doses des $3/10$ de microgrammes d'androstéron étaient susceptibles de donner naissance quarante-huit heures après l'injection à un accroissement de 30 à 45% de la surface de crête du coq.

On connaît beaucoup moins bien la constitution de l'Androstérone que celle de la folliculine. On retrouve la même structure spaciaie que dans la folliculine, la fonction phénolique de cette dernière étant remplacée dans l'androstéron par une fonction alcool. C'est un corps à fonction cétone, le groupement CO se trouvant à la même place que dans la folliculine.

C'est un corps saturé et on n'obtient aucun dérivé hydrogéné ; par réduction on a pu obtenir le carbure correspondant : l'androstéron.

Récemment toute une série de travaux ont montré la relation de l'androstéron avec le cholestérol, on a isolé des urines de l'homme un corps chloré de formule $C^{19}H^{27}OCl$, la chlorocénone permettant de passer au dihydroandrostéron. Enfin on a vu qu'en partant d'un stérone on obtenait un corps à fonction cétonique et à fonction alcoolique en tous points identiques à l'androstéron.

Les liens qui unissent le cholestérol aux hormones mâles et femelles sont donc démontrés et nettement définis.

Il se trouve qu'on rencontre de la folliculine dans l'urine de l'homme dans la proportion de celle qu'on trouve dans l'urine de la femme non enceinte, de même qu'on trouve l'androstéron dans l'urine de la femme. Au lieu de faire une distinction qualitative entre l'hormone mâle et femelle, il est beaucoup plus conforme aux faits d'en faire une distinction quantitative, car il est possible que les phénomènes dépendants de l'action des hormones sexuels soient sous l'influence d'autres hormones actuellement inconnus.

NON SPECIFICITE DES HORMONES

Des recherches de Goodale et de Pezard sur les oiseaux, de Champy sur les batraciens, il résulte que les caractères sexuels secondaires sont influencés par les glandes génitales et par les sécrétions qu'elles déversent dans

l'organisme. Les uns dépendent d'une inhibition par l'ovaire absent chez le mâle (plumage des oiseaux), les autres d'une excitation par testicule (crête du coq, pénis du canard).

Pratiquement le testicule du mâle normal agit très au-dessus du seuil normal de la zone liminaire, à la façon d'un facteur constant (Pezard). La croissance des variants sexuels s'accélère et présente un phénomène de dysharmonie de croissance. (Cependant tous les variants sexuels ne subissent pas cette accélération de croissance, comme ceux qui sont propres à la femelle, car des facteurs inhibiteurs ou chalones interviennent).

Quant à l'action de l'hormone sexuelle, plusieurs facteurs interviennent : l'un hormonique qui joue suivant la règle du tout ou rien, un facteur de sensibilité locale, variable avec la race envisagée et un facteur nutritif qui influe sur la quantité de variant sexuel, variable lui-même.

Pezard et Zawadowski chez les oiseaux, Champy chez le triton et Ponse chez les batraciens obtiennent par castration l'inversion des caractères sexuels. Qu'il s'agisse de la gonade droite des oiseaux ou de l'organe Bidder des batraciens, l'inversion histologique de l'organe considéré est complète. L'inversion sexuelle secondaire semble démontrée chez les vertébrés et nous montre qu'il n'existe dans le soma d'un mâle ou d'une femelle aucune condition humorale ou cytologique susceptible d'empêcher le développement de la glande opposée. Le soma reste donc malgré la différenciation secondaire dans une très large mesure équipotentiel. (Nous avons vu le mécanisme chromosomique et embryologique qui explique l'équipotentialité).

« Y a-t-il antagonisme glandulaire ? c'est-à-dire impossibilité de développement simultané d'ovaire et de testicule ou seulement antagonisme hormonique comme le pensait Lillie ? »

En réalité les faits sont beaucoup moins schématiques ; une même hormone agit tantôt selon son mode positif, action hormonale proprement dite, tantôt selon un mode opposé, freinateur, c'est l'action chalonique.

De plus la définition même d'hormone mâle et femelle paraît arbitraire (Champy).

Les produits extraits et isolés sont considérés comme spécifiques de la glande et du sexe, d'après leur action sur un test physiologiquement commode, mais souvent ambosexuel. Ainsi le réflexe d'embrassement chez la grenouille mâle castrée peut être obtenu par injection d'ovaire mûr ou de testicule (Steinach). Brouha et Simonnet, Fellner et d'autres auteurs ont montré qu'on pouvait provoquer l'œstrus chez les femelles castrées en leur injectant des extraits testiculaires.

Frattini et Maino préparent à partir du testicule de taureau une hormone chimiquement pure agissant à dose infinitésimale.

En plus de sa grande parenté chimique avec la folliculine, l'hormone mâle de Frattini et Maino injectée à des rates impubères ou castrées provoque les phénomènes de l'œstrus (action spécifique de la folliculine), tandis que l'injection de la folliculine à des rats mâles impubères ou castrés provoque le développement des vésicules séminales.

A la suite de ces constatations il conclut que seul le test de la crête du coq est spécifique de l'hormone mâle. Les auteurs se basent sur ce test pour affirmer que cette hormone se trouve uniquement dans les organes et les humeurs du mâle. Or il se trouve que le test idéal de l'hormone testiculaire (rougissement de la crête du coq), n'a rien de spécifique. Champy et Kritch par l'étude histophysiologique ont montré qu'il s'agit en réalité d'un test ambosexuel. C'est un réactif de maturité dont le développement est également provoqué par l'extrait d'ovaires bien que moins fortement.

La différence de l'intensité du phénomène montre uniquement que le testicule produit plus d'hormone active que l'ovaire. Au lieu d'agir à doses supromaximales, au-dessus du seuil liminaire comme les testicules, l'ovaire sécrète une dose d'hormone beaucoup plus faible qui doit se trouver dans la zone liminaire (comme chez certains chapons partiels) d'où action proportionnelle. Dans les races domestiques où le testicule est constamment en maturité fonctionnelle, l'hormone sécrétée d'une façon constante et continue agit constamment sur la crête, tandis que l'ovaire à maturité périodique n'agit que périodiquement sur le même réactif.

Dans les races peu sélectionnées à maturité périodique, comme la race Phoenix, la crête du coq subit des oscillations parallèles au cycle de maturité générale.

Puisque l'action de l'ovaire et celle du testicule mûr sont qualitativement identiques, sur des tests prétendus spécifiques, nous devons conclure qu'il n'existe pas d'hormone mâle spécifique. L'hormone mâle chimiquement définie désignée sous le nom d'androstéron est en réalité une hormone ambosexuelle de maturité.

D'autre part la propriété chalone, dite spécifique de la glande femelle, se retrouve également chez les mâles et les testicules semblent à certaines périodes exercer une action analogue à celle de l'ovaire. Ainsi, dans les races Campine et Sebright, les coqs ont normalement le même plumage que les poules. La castration fait apparaître chez les mâles aussi bien que chez la femelle le plumage caractéristique du coq des autres races.

Morgan qui a fait le premier ces expériences interpréta ces résultats par la présence probable d'un tissu lutéinique spécial dans le testicule des Sebright, Roxas montra peu de temps après que l'implantation des testicules d'autres races (Léghorn), agissait sur les coqs Sebright castrés comme le testicule, de cette dernière race, en rétablissant le plumage poule.

Il résulte que le testicule, de quelque race qu'il soit est capable de sécréter une hormone identique à celle de l'ovaire engendrant la chalone inhibitrice du plumage coq habituel. Mais cette action hormonique ne se révèle à l'analyse que dans les races Campine et Sebright où les mâles présentent une sensibilité du plumage à la chalone, telle qu'il réagit même aux faibles doses des chalones sécrétées par le testicule.

Ce raisonnement est confirmé par une expérience tout à fait démonstrative de Champy. En injectant de la folliculine chimiquement pure à un coq Sebright castré, on ramène son plumage au type Sebright normal, c'est-à-dire féminin. L'action chalonique du testicule reste encore facilement analysable chez le canard, où le mâle présente un plumage d'été très voisin de celui de la femelle. Par la castration on maintient en été le plumage typique du mâle d'hiver, ce qui suppose une sécrétion de chalone d'autant plus intense que le testicule est moins mûr. Dans certaines espèces où le dimorphisme sexuel est très accentué les mâles présentent pendant les deux ou trois premières années un plumage féminin typique (faisan Nyctémère et Thomnales). Les faisans argentés dont les mâles perdent le plumage vers l'âge de deux ans constituent un matériel de choix à cet égard. Champy a montré que le jeune faisandeau présente dans sa deuxième année un peu avant la mue un certain nombre de plumes d'un type intermédiaire entre celui de la femelle et celui du mâle. Par l'arrachement méthodique des plumes, Champy a montré qu'à un certain moment ces plumes poussent avec le type juvénile à la pointe (féminin), pendant que leur base prend le type de l'adulte (mâle). Tout se passe comme si un changement hormonal brusque intervenait à ce moment. On observe également des plumes d'aspect intermédiaire chez les femelles partiellement castrées dont la quantité d'hormone oscille autour de ce que Pezard appelle le seuil.

Les injections de folliculine (Champy) montrent que les plumes du type intermédiaire des jeunes mâles poussent dans les mêmes conditions d'action chalonique liminaire, c'est-à-dire voisin du seuil. Ceci nous montre que le testicule à l'état jeune se comporte au point de vue hormonal comme l'ovaire, et cela chaque fois que le réactif nous permet l'analyse des faits. La sécrétion chalonique du testicule est d'autant plus forte qu'il est plus jeune et plus loin de la poussée spermatogénétique.

Champy, Keller et Bencan ont montré que l'injection des lipoïdes ovariennes ou placentaires provoquaient chez les castrats mâles un développement des plus comparable à celui des femelles gravides avec augmentation de la glande, tandis que les lipoïdes testiculaires provoquaient chez la femelle castrée une très sensible augmentation de la glande mammaire suivie de sécrétion.

Puisque testicule et ovaire présentent les mêmes propriétés, hormone et chalone, engendrant sur un réactif convenable des réactions identiques, leur action nous paraît ressortir d'une substance identique : « folliculinique » ; seules les doses varient d'un sexe à l'autre.

A maturité, l'ovaire présente son maximum de fonction « hormone », tandis que la fonction « chalone » est très faible. Il y a dissociation possible entre les propriétés chalone et hormone, réunies dans une même substance probablement folliculinique. Suffisant au point de vue hormone, l'ovaire devient déficient au point de vue chalone. A ce moment les sécrétions « hormone-chalone » sont quantitativement très voisines dans les deux sexes et déterminent des caractères de maturité sexuelle, caractères ambo-sexuels.

Y A-T-IL DES HORMONES AMBO-SEXUELLES ?

Dans un récent article Champy écrit : « L'hormone dite mâle, en réalité ambo-sexuelle, n'en est pas moins intéressante au point de vue médical, car dans le groupe des caractères qui dépendent d'elle, se trouvent semble-t-il ceux du tonus nerveux, d'activation du métabolisme (il ne diffère d'ailleurs d'un sexe à l'autre que par une question de plus ou de moins) et l'hormone ambo-sexuelle paraît plus intéressante à cet égard qu'une hormone mâle spécifique et seulement morphogène qui se contenterait de faire pousser la barbe par exemple, sans changer le tonus nerveux. » Au point de vue médical, c'est donc une découverte importante. La fonction essentielle des glandes génitales consiste dans l'élaboration des gamètes, cellules vivantes, douées d'une certaine indépendance et de métabolisme propre. Si nous ne connaissons pas encore actuellement le chimisme propre des gonades, nous savons que le phénomène essentiel de leur fonctionnement, consiste dans un processus de division et de croissance. La sécrétion d'hormone nous apparaît comme un phénomène secondaire et conditionné par le processus de croissance. La notion d'hormone engendre suivant les auteurs la notion d'hormone propriété ou d'hormone substance. Or nous savons que des substances très diverses (substances œstrogènes) peuvent engendrer des réactions identiques comme le phénomène du rut. Les substances œstrogènes qu'elles soient de nature animale ou végétale, qu'elles proviennent de l'ovaire du placenta ou des carbures cancérigènes, présentent ceci de commun entre elles au point de vue physiologique : richesse extrême dans les tissus en voie de croissance et cela les rapproche beaucoup des organisateurs embryonnaires.

Expérimentalement il est démontré qu'au moment de la maturité sexuelle, les gonades des deux sexes ont des

propriétés très voisines du fait d'un processus de croissance identique.

Les recherches de Cook et Doods sur l'action œstrogène des carbures cancérigènes de synthèse permettent d'interpréter la folliculinurie intense de la grossesse comme conséquence de la prolifération embryonnaire.

L'hormone folliculaire n'étant que l'indice révélateur du phénomène de croissance, d'où il résulte que testicule et ovaire présentent au moment de la maturité génitale des propriétés endocrines communes, l'hormone ambo-sexuelle.

LA REALISATION DES CARACTERES SPECIFIQUES EST-ELLE COMPATIBLE AVEC L'AMBO-SEXUALITE DES HORMONES ?

La notion de l'état du tissu récepteur « sensible locale » sur lequel l'hormone agit, est fondamentale. Chaque fois qu'un sexe manquera de sensible locale, l'action hormonique ambo-sexuelle ne se manifestera pas. Sur un phénomène de croissance donné, l'hormone a d'abord une action faible qui va en augmentant pour devenir rapidement maximale. La sensibilité des caractères donnés est fonction de la quantité d'hormone avec laquelle il atteint son état maximal. La sensibilité est une propriété locale et ce sont les variations qui font que certains caractères sont ambo-séxuels et équi-séxuels, l'effet maximal étant atteint même pour une petite quantité d'hormone du sexe qui en possède le moins, tandis que d'autres caractères sont équivalents, l'effet maximal étant atteint pour le sexe qui fabrique la plus grande quantité d'hormone active (Champy).

Cet état de réactif nécessaire est évident dans les réactions d'action de l'hormone lutéinique et de la folliculine, si la folliculine n'a pas agi préalablement sur l'utérus, les modifications progestatives n'apparaissent pas.

Chez les gallinacés, l'hormone ambo-sexuelle se manifeste dans les deux sexes bien qu'inégalement, parce que les deux sexes présentent l'ébauche des réactifs nécessaires au développement du tissu muco-élastique. La différence de l'intensité des réactions dans les deux sexes résulte de ce que le testicule sécrète l'hormone ambo-sexuelle à dose supra-maximale, tandis que la sécrétion ovarienne se trouve dans la zone préliminaire. Chez le triton où le mâle seul possède une ébauche de crête et par conséquent pourra présenter un gonflement de cette crête, l'hormone de maturité n'aura pas créé un dimorphisme mais l'aura uniquement accentué. L'action cha-lonique bien qu'existant dans les deux sexes reste également fonction dans ses effets de la sensible locale. La chalone testiculaire bien que présente dans le testicule de tous les coqs ne se manifeste extérieurement que dans les races Sebright et Campine. L'action hormonique diffère donc suivant la race envisagée et suivant la région de l'animal qui présente sa sensibilité propre, l'hormone restant constante, son effet peut varier suivant l'état de réactif envisagé (le facteur génétique intervient également), prenant une fausse apparence d'hormone spécifique d'un sexe quand l'autre est privé de sensible locale.

L'ACTION DES HORMONES SEXUELLES EN DEHORS DE LA SPHERE GENITALE. CORRELATIONS HORMONALES

Nous avons montré la grande généralité de la folliculine dont la présence semble déclencher les phénomènes de la division cellulaire, mais ce qui caractérise l'hormone, ce n'est pas seulement sa présence locale au niveau d'un tissu sur lequel son action se porte, mais également la présence et l'état du réactif envisagé. L'hormone sem-

ble intervenir comme un catalyseur qui augmente la vitesse d'une réaction qui reste possible même en son absence, et tout se passe comme si l'hormone rompait l'équilibre, qui déclenche les processus de division.

Il est logique de se demander si les hormones ont un rôle général. Champy, Kritch et Lombard ont montré que le castrat présente des modifications histologiques du pancréas et du foie. Augmentation des îlots de Langerhans du pancréas et surcharge de glycogène au niveau du foie et spécialement au niveau des cellules de la zone centro-globulaire. Il y a donc répercussion sur l'organisme entier avec production plus active d'insuline chez les castrats qui détermine la fixation du glycogène et des graisses.

Dans leurs recherches sur l'action cardio-vasculaire des extraits ovariens, Champy et Gley ont obtenu des graphiques qui montrent deux sortes d'action vaso-motrices : a) vaso-dilatation brusque et passagère commune à tous les extraits d'organes ; b) ondulation vaso-motrice longuement persistante et spécifique de l'ovaire qui indique une action durable sur le tonus vasculaire. Action extrêmement intéressante au point de vue médical depuis que Champy a montré que l'hormone qui est en faible quantité (celle du sexe opposé à celui du sujet) jouait un rôle physiologique important, sa déficience pouvant être la cause de troubles vasculaires importants dont la nature sexuelle paraît assez lointaine à première vue.

Champy et Heitz-Boyer, dosant la folliculine dans l'urine d'un homme atteint d'artérite, trouvent une déficience à peu près complète de folliculine. Il s'agissait d'un homme de cinquante ans atteint d'artérite des deux membres inférieurs immobilisés, à pouls imperceptible, les membres refroidis et recouverts de quelques phlictènes. L'amputation immédiate fut conseillée par un chirurgien. On soumet le malade à une série de piqûres de folliculine à hautes doses. Après une dizaine d'injections

l'état du malade est amélioré à tel point qu'il se remet à marcher et reste guéri en continuant un traitement léger. Il sent d'ailleurs des crampes dans les membres inférieurs aussitôt qu'il interrompt plus de quinze jours son traitement. De même dans certaines maladies où le tonus vasculaire est atteint et dont l'étiologie reste inconnue comme la maladie de Burger, les urines sont déficientes au point de vue folliculaire.

Les observations cliniques publiées dans une thèse récente de Weehsler montrent que l'injection de folliculine à des malades atteints d'artérite, chez qui tout traitement antérieur avait échoué, était susceptible d'améliorer considérablement leur affection. Après la huitième ou dixième piqûre, les spasmes vasculaires cèdent et l'amélioration persiste longtemps après le traitement.

Il semble donc qu'un certain nombre de troubles vasculaires, de l'homme au moins soit dus à une carence folliculinique.

Champy pense aussi que l'inverse est vrai et que la déficience de l'hormone mâle chez la femme crée des accidents.

Les constatations pathologiques nous apportent ainsi une confirmation éclatante de l'exactitude de la notion d'ambo-sexualité et des multiples conséquences et applications pratiques qu'on peut en tirer.

CORRELATIONS HORMONALES

Les mammifères présentent des glandes odorantes de nature embryologique et de localisation très diverses. Comme l'ont montré Champy et Kritch, la castration fait régresser aussi bien les glandes anales du cobaye que

celles du lapin, ainsi que les glandes interdigitales du mouton (Masselin). Qu'il s'agisse des glandes ambossexuelles ou spécifiques d'un sexe, elles présentent ceci de commun entre elles qu'elles sont également influencées par la glande génitale.

Il est particulièrement remarquable que la régression des glandes odorantes s'accompagne de celle de la muqueuse nasale et des cornets du nez (Champy et Kritch). La muqueuse pituitaire subit une évolution parallèle à celle des glandes génitales. La vascularisation de ces glandes se développe au moment de la puberté et régresse à la vieillesse. La régression des cornets avec plissement de la muqueuse secondaire à la castration est particulièrement nette chez le bélier. La modification des cornets et de la muqueuse olfactive, organe annexe de l'appareil sensoriel, constitue probablement l'indice révélateur de l'atteinte de l'organe lui-même, car l'odeur n'a plus pour les castrats le caractère excitant qu'il présente pour les animaux normaux (Champy).

Des modifications analogues s'observent également au niveau de l'appareil de vision. Le coq a l'œil vif et le regard sanglant, tandis que le regard du chapon est doux et terne (Pezard).

Le caractère sanglant de l'œil du coq est dû à une disposition particulière des vaisseaux iridiens et semble être d'après Champy le test des modifications peu sensibles de la rétine. Ce phénomène est d'une netteté saisissante chez le triton.

Dès 1923, Champy montra que le triton alpestre qui est franchement nocturne, sauf à la période des amours, pouvait servir de réactif de choix. Le castrat ne présente à aucun moment de l'année une tendance à quitter son habitat souterrain pour aller à l'eau et à la lumière.

Trois à quatre années après la castration, un certain nombre de tritons castrés commencent à prendre la pa-

rure nuptiale et descendent à l'eau et à la lumière. A leur autopsie on trouve une régénération des nodules testiculaires.

L'œil du castrat est plus petit que celui du mâle en amour et l'iris subit des modifications importantes. Entirement doré, très vascularisé chez le mâle au moment de la reproduction, les iridocytes dorés régressent chez le castrat comme chez le mâle d'été, il ne reste qu'une petite marque dorée au bord pupillaire (Champy). L'augmentation de volume de l'œil a probablement comme conséquence un étalement de la rétine, ce qui change complètement sa sensibilité à la lumière.

On conçoit ainsi la relation entre les phénomènes morphologique et physiologique, dont le déterminisme relève de la glande génitale.

Champy et ses collaborateurs ont montré que les mécanismes fondamentaux sont simples et pas très variés. Ils se résument essentiellement dans des phénomènes de sécrétions glandulaires, de vaso-dilatations avec œdème et de changement des pigmentations avec kératinisation.

CONCLUSIONS

Il serait vain et imprudent de vouloir tirer des conclusions dans un sujet aussi vaste et aussi complexe que celui de la sexualité, problème qui, dans les trente dernières années, s'est entièrement transformé.

Conclure serait restreindre et limiter une question en pleine évolution.

Les faits cruciaux restent épars, il y a encore trop d'hypothèses pour qu'une généralisation puisse servir à d'autres fins que de cacher notre ignorance. D'autre part, sans méconnaître leur importance, nous avons entièrement laissé de côté les faits d'ordre psychologique qui découlent des données physiologiques, substratum organique de toute la psychologie sexuelle.

En jetant un coup d'œil en arrière, nous voyons que les faits fondamentaux qui se dégagent des idées actuelles de la sexualité sont différents de ceux qui passent pour classiques.

Nous sommes loin de la conception, de la différence tranchée et de l'opposition morpho-physiologique des deux sexes, et il semble au contraire qu'il n'existe aucune différence essentielle entre les deux sexes, le soma étant dans une très large mesure bi-potentiel et capable de réagir aux excitations hormonales bi-sexuelles.

Le sexe résulte de l'union de deux potentialités et de leur concurrence ; une fois déterminé, il reste généralement inaltérable et non accessible aux conditions extérieures, gardant néanmoins au cours du développement la marque de la bi-potentialité. Le dimorphisme des deux

gamètes, ovule et spermatozoïde, qui a si longtemps dérouté les biologistes, n'est que morphologique.

L'hérédité liée au sexe nous apporte la preuve de la bi-potentialité des deux gamètes et de leur valeur identique dans la réalisation du sexe.

Dans le vaste chapitre des caractères sexuels secondaires nous retrouvons encore une indication nette de la bi-potentialité et de la grande identité des phénomènes différentiels des sexes.

Champy, par la découverte des caractères ambo-sexuels (caractères morphologiques ou fonctionnels liés à la présence des glandes génitales et communs à l'un et l'autre sexe), a donné une nouvelle interprétation des caractères sexuels secondaires, de leur genèse et de leur rapport avec les glandes génitales.

La connaissance des caractères ambo-sexuels nous permet non seulement d'expliquer nombre de faits restés inexpliqués avant, mais elle comporte également des conséquences pratiques considérables qui nous obligent à réviser la notion de la spécificité hormonale.

La plupart des auteurs aboutissent à la conclusion que le contenu génétique des deux sexes est identique. Les cellules présenteraient une aptitude réactionnelle équipotentielle subissant passivement l'influence des hormones qui seules diffèrent d'un sexe à l'autre et qui conduisent la forme neutre vers le sexe définitif. Mais l'endocrinologie à elle seule n'explique pas la réalisation de tous les caractères sexuels, et là où son déterminisme semble prouvé, des facteurs accessoires interviennent également.

De même que ce n'est pas la cellule germinale elle-même ni le tissu néphrogénital ou l'épithélium coelomique qui déterminent le sexe, et que celui-ci résulte des conséquences des corrélations établies entre ces tissus, de même l'action hormonale dépend de plusieurs facteurs.

Champy a montré que pour qu'une action hormonale

s'établisse, il faut un état spécial de réceptivité d'une zone tissulaire : c'est la sensible locale, qui, seule, diffère d'un sexe à l'autre, de sorte que l'hormone restant constante, le résultat de l'action endocrine peut varier par la seule variation du récepteur.

La sécrétion hormonique d'une gonade varie elle-même suivant son stade de développement et le testicule sécrète d'autant plus d'hormone inhibitrice — chalone — qu'il est plus jeune, plus loin de sa maturité, alors que le processus est inverse pour l'ovaire. Il y a également lieu de considérer que les caractères sexuels secondaires se développent suivant un échelonnement dans le temps au cours duquel plusieurs facteurs interviennent : la sensible locale variable avec le sexe, les facteurs génétiques variables avec l'espèce considérée, et l'hormone agissant en tant qu'excitant ou inhibiteur suivant l'état de maturité de la gonade.

L'ambo-sexualité des hormones sexuelles nous explique pourquoi, dans une espèce, une race peut présenter un dimorphisme sexuel que ne présente pas une race voisine, ainsi que les variations de morphologie sexuelle au sein de la race, les conditions hormoniques restant constantes.

Loin d'être chimiquement très différentes, les hormones femelles se trouvent dans le sang de l'homme et inversement on peut trouver chez la femme des hormones mâles. Il y a donc pas une différence qualitative mais uniquement quantitative ; c'est une différence de plus ou de moins qui semble intervenir dans la réalisation des caractères distinctifs des sexes.

Cette façon de voir qui découle de l'observation directe et de multiples expériences est confirmée par les données de la chimie.

Les hormones sexuelles possèdent dans leur structure fondamentale un noyau commun — noyau phénanthrénique, dont la grande généralité s'oppose à toute notion

de spécificité. Le noyau phénanthrénique est facilement caractérisable dans tous les tissus à prolifération intense, aussi bien dans les tissus végétaux que dans les tissus animaux et sans qu'on puisse dire s'il est à la base de ces phénomènes ou s'il s'agit seulement d'une substance intermédiaire reliant ou préparant des phénomènes plus complexes, ou s'il s'agit simplement d'une substance de déchet.

Les notions classiques ne doivent pas être considérées comme une doctrine fausse dans son contenu, mais comme logiquement insoutenable, donc dépourvue de signification absolue.

Après de multiples errements, la biologie rejoint de nouveau la chimie. Nous voyons qu'en dernière analyse différentes questions sont soulevées par le problème de la sexualité : détermination du sexe, différenciation tissulaire spécifique, transmission héréditaire. Ces phénomènes dont nous n'observons sous le microscope que la structure morphologique, se rattachent à des processus physico-chimiques extrêmement complexes encore difficilement analysables, mais seuls capables de nous fournir des explications non arbitraires des phénomènes essentiels du fonctionnement cellulaire et des corrélations tissulaires.

Vu, le Président :

CHAMPY.

Vu, le Doyen :

ROUSSY.

*Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :*

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Allen (C.).* — The oestrus cycle in the mouse. The Anatomical record 21-43, 1921.
- Allen (C.)* — A chromosome difference correlated with sex differences in spacio-carpus. Science W. S. t. 46, p. 466.
- Allen (C.) and Doisy (E.).* — An ovarian hormone. J. Amer. Med. Assoc. 81, 819, 1923.
- Allen (C.) and Contributors.* — Sex and Internal secretions. Baillière 1932.
- Amar (J.).* — Coagulation et structure de l'œuf. C. R. Ac. Sc. t. 178, p. 803.
- Amar (J.).* — Sexe et nutrition. C. R. Ac. Sc. t. 188, p. 935, 1924.
- Aristote.* — De animalium generatione.
- Aron (M.).* — Recherches morphologiques et expérimentales sur le déterminisme des caractères sexuels mâles chez les Urodèles. Archiv. Biol. t. 34, 1924.
- Aron (M.).* — Recherches morphologiques et expérimentales sur le déterminisme des caractères sexuels chez les Anoures. Archiv. Biol. t. XXXVI, 1926.
- Aron (M.).* — Signification physiologique du principe stimulant de l'ovaire renfermé dans les extraits préhypophysaires. C. R. Soc. Biol. 106, 1047, 1931.
- Ascheim (S.) und Zondek (B.).* — Hypophysen vorderlappen Hormone unid ovarial Hormone im Harne von schwangern. Klin. Woch. 1322, 1927.
- Ascheim (S.).* — Die Schwangerschaft Diagnose aus dem Harne. Karger 1933.
- Avel (M.).* — Recherches expérimentales sur les caractères sexuels somatiques des Lombriciens. Thèse Sciences Paris 1929.

- Badesco*. — Etude de l'influence de la castration sur les glandes odorantes du lapin. C. R. Soc. Biol. 9 février 1921.
- Baltzer (F.)*. — Bestimmung des Geschlechts bei *Bonnellia*. Mitt. Zool. Neapel 1914.
- Baltzer (F.)*. — Über die vermännlichung indifferenter *Bonnellia* Larven durch *Bonnellia* Extrakte. Revue Suisse Zool. t. 33, 1926.
- Baltzer (F.)*. — Versuche an *Bonnellia*. Verb. des Deutsch. Zool. t. 32, 1928.
- Beaumont (De)*. — Caractères sexuels des tritons et leur détermination. Thèse Genève 1928.
- Bertrand (G.) et Vladesco (R.)*. — Intervention probable du zinc dans les phénomènes de la fécondation chez les animaux Vertébrés. C. R. Ac. Sc. t. 173, p. 176, 1921.
- Binet (A.)*. — La vie sexuelle de la femme. Expansions Scient. Françaises, Paris 1932.
- Bonin (P.) et Benoit (J.)*. — Quels sont dans le testicule les éléments cellulaires qui élaborent l'hormone sexuelle. Internat. Cong. for. sex. Resarchr. 265, 1928.
- Bonnet*. — Les problèmes de la détermination du sexe. Thèse Lyon 1914.
- Bridges (C. B.)*. — The origin of various in sexual and sex limited characters Amerc. Nat. t. 56, 1922.
- Brindeau (H.), Hinglais et Hinglais (M.)*. — Recherches sur les propriétés physiologiques du prolan. Presse Médicale 85, octobre 1934.
- Brouha (L.) et Simonnet (H.)*. — Effets de l'injection d'extrait de liquide folliculaire chez les femelles impubères. C. R. Soc. Biol. 93, 489, 1925.
- Brouha (L.) et Simonnet (H.)*. — Maturation folliculaire, corps jaune et oestrus. Soc. Biol. 102, 650, 1929.
- Brouha (L.) et Simonnet (H.)*. — Le système hypophyso-génital. Régulation endocrinienne du fonctionnement des glandes génitales. Ann. Méd. 29, 306, 1931.
- Brouha*. — Les facteurs endocriniens de la vie sexuelle. Bruxelles Méd. t. XII, 15 novembre 1931.

- Brouha et Deschiën.* — Pluralité des hormones du corps jaune. *Ann. Physiol. Phys.* t. 10, p. 966-970, 1934.
- Brouha et Deschien.* — Contribution à l'étude des extraits du corps jaune. *Archiv. int. Pharm. et Thér.* t. XLVII, p. 147, 173, 1934.
- Bulliard (H.) et Champy (Ch.).* — Sur la relation entre l'hormone et le variant sexuel chez le coq. *C. R. Soc. Biol.* t. 97, p. 531, 1927.
- Butenandt (A.).* — Untersuchungen über das weibliche Sexual-hormon. 1931.
- Butenandt (A.).* — Über die Chimie der Sexual hormone. *Angewandte Chimie* 45, 655, 1932.
- Butenandt (A.).* — Zur Biologie und Chimie der sexual hormone. *Naturwissenschaften* 21, 49, 1933.
- Butenandt (A.) und Browne (J. S. L.).* — Vergleichende Untersuchung von Theelol Emmenin und Follikelhormonhydrat. *Zeitschr. Physiol.* 216, 49, 1933.
- Butenandt und Jacobi.* — Warscheinliche Identität des Vegetalischen und Tierischen Follikulins. *Biochem. Ztschrift.* 271, p. 370, 1934.
- Boveri.* — Die Potenzen der Ascaris Blastomeren. *Festschr. R. Hertwg* 1910.
- Caullery (M.).* — Les problèmes de la sexualité. *E. Flammarion* 1927.
- Caullery (M.) et Comas.* — Le déterminisme du sexe des *Paramecium contorta*, parasites des larves de Chironomes. *C. R. Ac. Sc.* t. 186, p. 646, 1928.
- Champy (Ch.).* — L'action de l'extrait thyroïdien sur la multiplication cellulaire. *Archiv. de Morph.*, fasc. 4, 1921.
- Champy (Ch.).* — Etude expérimentale sur les différences sexuelles chez les Tritons. *Archiv. Morphol.*, fasc. 8, 1922.
- Champy (Ch.).* — Sexualité et Hormones. Doin, Paris 1924.
- Champy (Ch.).* — Lois de l'action de l'hormone sexuelle et leurs conséquences morphologiques. *C. R. du Congrès für Sexualforschung* 1927, Berlin.

- Champy (Ch.)*. — Corrélations entre organes sensoriels et organes émetteurs d'impressions sensibles dans la vie sexuelle dans le but d'établir parmi eux des catégories. Internat. cong. for sex. rech., London 1930.
- Champy (Ch.)*. — Corrélations entre organes sensoriels et caractères sensibles liés aux phénomènes sexuels. Arch. int. de Pharm. et Ther., vol. XXXVIII, 1930.
- Champy (Ch.)*. — Etude de l'action hormonique du pénis des Canards. C. R. Soc. Biol. t. CVI, 1931.
- Champy (Ch.)*. — Etude du mécanisme de développement de quelques caractères sexuels des Urodèles. Arch. Zool. exp. et génér. t. XXVI, p. 5, 1933.
- Champy (Ch.)*. — Les caractères ambosexuels. Bull. Soc. Sexol. 1933.
- Champy (Ch.)*. — L'action de chalone du testicule. C. R. Soc. Biol. t. CXIII, p. 918, 1933.
- Champy (Ch.)*. — La croissance dysharmonique des caractères sexuels, accessoires. Son importance biologique. Applications pratiques et ses lois. Ann. des Ac. Nat. Zool., 10^e série, t. XII, 1929.
- Champy (Ch.)*. — Etude du mécanisme de développement de quelques caractères sexuels chez les Oiseaux. Arch. Anat. micr. t. XXVII, fasc. 2, p. 301, 1931.
- Champy (Ch.)*. — Injections d'extraits testiculaires. C. R. Soc. Biol., t. CVIII, p. 367, 1931.
- Champy (Ch.)*. — Les caractères inhibés chez les mâles. Bull. Soc. sex., mai 1933.
- Champy (Ch.)*. — L'évolution des idées sur la question des hormones sexuelles. Ann. Thérapie Biol., 160, 1933.
- Champy (Ch.)*. — Nouvelles expériences et considérations sur la chalone des glandes génitales. C. R. Soc. Biol., t. CXV, p. 358, 1933.
- Champy (Ch.)*. — Les variations de la sensibilité chalonique du plumage. C. R. Ass. Anat., Bruxelles 1934.
- Champy (Ch.)*. — Les hormones du mâle Ann. Thérapie Biol., 1934.

- Champy (Ch.) et Berdnikoff.* — Recherches sur la substance mucoïde de la crête du coq. C. R. Soc. Biol. t. CVI, p. 804, 1933.
- Champy (Ch.), Bulliard (H.), Demay (M.) et Kritsch.* — Etude du mécanisme de développement de quelques caractères sexuels des Oiseaux. Archiv. Anat. micr., t. XXVII, fasc. I, 1931.
- Champy (Ch.) et Colle.* — C. R. Soc. Biol., 1914.
- Champy (Ch.) et Keller.* — Contribution à l'étude des hormones sexuelles femelles. Doin, Paris 1928.
- Champy (Ch.) et Gley.* — Action des extraits d'ovaires sur la pression artérielle. C. R. Soc. Biol., 11 novembre 1911. t. LXXI, p. 40.
- Champy et Kritsch.* — Analogie de l'action hormonique des glandes génitales mâles et femelles sur la crête des Gallinacés. C. R. Acad. Sc. 180, 957, 1925.
- Champy et Kritsch.* — Tissu muco-élastique de la crête du coq. C. R. Soc. Biol. t. LXXX, p: 683, 1925.
- Champy, Kritsch et Llombard.* — Adiposité pancréas et foie des castrats. C. R. Soc. Biol., janvier 1929.
- Champy et Kritsch.* — Castrations partielles et totales chez diverses espèces de Tritons. C. R. Soc. Biol., juillet 1927.
- Champy et Kritsch.* — Influence corrélative de la castration sur les glandes odorantes et l'appareil olfactif. C. R. Soc. Biol. t. C, p. 185, 1929.
- Champy et Kritsch.* — Influence de la castration sur les cornets du nez. C. R. Soc. Biol. t. C, p. 413, 1929.
- Champy et Demay.* — Sur le plumage juvénile des oiseaux. C. R. Ass. Anat., Nancy 23 mars 1932.
- Champy et Demay.* — Quelques faits relatifs à l'action de chalone des glandes génitales des oiseaux. C. R. Soc. Biol. t. CIX, p. 855, 1932.
- Champy et Demay.* — Etude du mécanisme de l'influence de la chalone ovarienne sur les plumes. C. R. Soc. Biol. t. CXII, p. 865, 1933.

- Claudberg (C.)*. — Die Weiblichen Sexualhormone. Springer 1933.
- Cook (J.-W.), Doods (E.) and Hewett (C.-L.)*. — Synthetic oestrogenic compounds *Naturwissenschaften* 21, 222, 1933.
- Correns (C.)*. — Die Bestimmung und Vererbung des Geschlechtes. Borntraeger 1907 et Borntraeger 1928.
- Corner (G.) and Allen (W.-M.)*. — Physiology of corpus luteum. *Amer. J. of Physiol.* 88, 326, 1929.
- Courrier (R.)*. — La présence du follicule mûr n'est pas indispensable à l'apparition de l'œstrus. *C. R. Soc. Biol.* 99, 24, 1929.
- Courrier (R.) et Massé (M.)*. — La folliculine ne peut suppléer l'hormone lutéinique. *C. R. Soc. Biol.* 99, 265, 1928.
- Courrier (R.)*. — Les hormones sexuelles femelles. *C. R. Soc. Biol.* 107, 1367, 1931.
- Courrier (R.)*. — L'antagonisme hormonal ovarien. *Bull. Histolog. app.* 1935, t. XII, n° 7, p 261.
- Courrier*. — Nouvelles recherches sur la folliculine, contribution à l'étude du passage des hormones au travers du placenta. *C. R. Acad. Sc.* CLXXXIII, 2192.
- Coutiere*. — Physico-chimie de la sexualité. *Biol. méd. rev. Mens. des Sc. Biol.* n° 10, 1931.
- Curtis (J.-M.)*. — Comparaison of theelin and theelol with Extracts of liquor folliculi *J. Biol. Chem.* 54, 97, 1932.
- Cuénot*. — Sur la génèse des espèces animales. Alcan, Paris, 1921.
- Dantschakoff (V.)*. — Le devenir du sexe. Hermann, édit., 1933.
- Darwin*. — L'origine des espèces au moyen de la sélection naturelle. Paris, 1873.
- De Graaf*. — De mulierum organis. Leyde, 1777.
- Devraigne et G. Sauphar*. — L'hormone femelle cristallisée en thérapeutique. *Rev. Méd. Franç.*, octobre 1932.
- Dohru (J.), Allen et Doisy*. — Test spez. für das weibliche Sexualhormon. *Klin. Woch.*, 1927.

- Dejust (M.-L.-M.) et Van Holk.* — Les isomères de l'ergostérol et de ses produits d'hydrogénisation. Bull. Soc. Chem. Biol. 14, 370, 1932.
- Doisy and Allen.* — The preparation and properties of an ovarian hormone. J. Biol. 1924.
- Doisy and Thayer (S.).* — The preparation of theelol. J. of Biol. Ch. 91, 641, 1931.
- Doncaster.* — The determination of sexe. Niev. Press, Cambridge 1914.
- Du Bois (A.-M.).* — Les corrélations physiologiques entre les glandes génitales et les corps jaunes des Batraciens. Rev. Suisse Zool. t. 34, p. 4, 1927.
- Dustin.* — Recherches sur l'origine des Gonocytes chez les Amphibiens. Arch. de Biol., p. 411, 1907.
- Engbaus.* — Follikulingehalt der Nahrung. Biochem. Ztschft B. 271, 370, 1934.
- Evans and Berkeley (M.).* — Present position of our Knowledge of anterior Pituitary Fonction. J.A.M.A. 101, 425, 1933.
- Faust.* — Über weibliche Sexualhormone. Schweiz. Med. Woch. 1925.
- Frank (R.-T.).* — The ovary and the Endocrinologist. Amer. Med. Ass. 78, 181, 1922.
- Frank (R.-T.) and Goldberger (M.-A.).* — Channels of the femal sex hormone. Int. Congr. f. sex. research. 266, 1931.
- Freud, De Jong, Laqueur et Munch.* — Über männliches Sexualhormon. Klin Woch 1930.
- Funk and Harrow.* — The male Hormone. Proc. exp. Biol. and Med. t. XXVI, 1929.
- Gerber (H.).* — La réaction d'Aschheim Zondek. C. R. Path. comp. et Hyg. 1933.
- Giani (P.).* — Problemi sulla determinazione del sesso. Maniconio 42, 21, 50, Janvier 1930.
- Girard (A.).* — Comment la castration agit-elle sur les caractères sexuels secondaires. C. R. Soc. Biol. t. 56, p. 4:

- Girard (A.)*. — La chimie des hormones sexuelles. Bull. Soc. Chim. Biol. 15, 562, 1933.
- Giroud (A.)*, *Leblond (C.-P.)* et *Ratsimamanga (R.)*. — Parallélisme entre la vitamine C et la chlorophylle. C. R. Soc. Biol. 1934, t. CXVIII.
- Giroud (A.)*, *Leblond (C.-P.)* et *Giroux (M.)*. — La vitamine C dans l'ovaire et le corps jaune. C. R. Acad. Sc. 17 février 1934.
- Giroud (A.)* et *Leblond (C.-P.)*. — Localisation de la vitamine C au niveau de la glande génitale mâle. C. R. Soc. Biol. 1931, t. CXV, p. 841.
- Giroud (A.)*, *Leblond (C.-P.)*, *Demay (M.)* et *Giroux (M.)*. — La vitamine C et ses localisations électives. C. R. Ass. Anat. 1934, Bruxelles.
- Giroud (A.)* et *Leblond (C.-P.)*. — La vitamine C dans l'hypophyse. C. R. Soc. Biol, t. CXVI, 1934.
- Gley*. — Quatre leçons sur les sécrétions internes. Baillière 1921.
- Glimm (E.)* und *Wadehn*. — Über lipoidlösliche und lipoid-unlösliche Formen des Ovarialhormons. Bioch. Ztschrift 207, 361, 1929.
- Goldschmidt*. — Intersexualité. Paris 1927.
- Goldschmidt (R.)*. — La théorie de la détermination du sexe. Science 1928.
- Goodale*. — Amer. naturalist 1913.
- Gujenot (E.)*. — L'hérédité. Doin, Paris 1924.
- Gujenot (E.)* et *Ponse*. — Inversion expérimentale du type sexuel dans la gonade du Crapaud. C. R. Soc. Biol. t. 89, 1923.
- Hallion (L.)*. — Le système préhypophyso-ovarien et sa régulation. R. Biol. app. 26, 67, 1933.
- Harms (M.-R.)*. — Archiv. für Entwicklungsmechanik 1912.
- Hartmann*. — Zur Kenntnis des Ovarialhormons. Klin. Wochschr. 1926.
- Henry*. — Physiologie du corps jaune. Gazette des Hôpitaux 1923.

- Hertwig*. — Über den dreizeitigen Stand des sexualitäts Problems. Biol. Zentsbl. t. 32, 1912.
- Hisaw (L.-F.) and Fevold (H.)*. — Further studies of the follicular and corpus lutein hormone Am. j. of phys. 100, 110, 1932.
- Hohlweg und Dohru*. — Über die Beziehungen Zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen. Klin. Woch. 11, 233, 1932.
- Humphrey*. — Interstitial cells of the Urodele tests. An. j. exp. Anat. t. XXIX, 1921.
- Iscovesco*. — Les lipoides du corps jaune, leur rôle dans l'évolution post-puerpérale de l'utérus. C. R. Soc. Biol. 1912.
- Javillier*. — Cours de chimie biologique, 1935.
- Jasiensky, Jerzy*. — L'influence de la castration sur la musculature. C. R. Soc. Biol. t. CL, p. 533, 1929.
- Josso (A.)*. — Hyperféminisation expérimentale par la folliculine cristallisée et amélioration de la ponte. Thèse de doctorat vétérinaire, Paris 1933.
- Jtzkins*. — Beiträge zum Problem der Geschlechtsbestimmung. Archiv. f. Gynck. 140, 461, 465, 1930.
- Kammerer*. — Regeneration sekundärer sexualcharaktere bei Amphibien. Archiv. f. Entwickl. Munch. t. CII, 1908.
- Klein (M.)*. — L'action de l'hormone de corps jaune sur la muqueuse utérine et sur le muscle utérin de la lapine est une action spécifique. C. R. Soc. Biol. 114, 1044, 1933.
- Kopek (S.)*. — Physiological self differenciation to the wing germen grafted on carter pillars of the opposite sex. Journ. exp. Zool. t. 36, p. 469, 1922.
- Laqueur, Hart, de Jong*. — Ovarial hormon. Dent. med. vall. 1926, t. LII, p. 1331.
- Laqueur*. — A female sexual hormone. Journ. amer. Med. ass. 20 oct. 1928, p. 1169.
- Laqueur*. — Über weibliches Sexualhormon insbesondere das Menformon. Klin. Woch. 1927.
- Laroche et Simmonet*. — Les propriétés pharmacodynami-

- ques des extraits de lobe antérieur d'hypophyse. *An. Med.* 33, 124, 1933.
- Lenhonsek (K.)*. — Das Problem der Geschlechtbestinnenden Ursachen. Iéna 1903.
- Lillie (F.-R.)*. — The present status of the problem of sex inversion in the hen. *Journ. exp. Zoolog.* t. 48, 1927.
- Lipschutz*. — La folliculine agit-elle sur l'ovaire. *Archiv. Internat. de Pharm. et Thérapie* 38, 58, 1930.
- Lipschutz*. — Phase folliculaire ovarienne et phase vaginale œstrale. *C. R. Soc. Biol.* 19, 92, 1932.
- Lufti (E.-S.)*. — La détermination du sexe, étude historique. Thèse, Paris 1931.
- Mac Clung*. — The accessory chromosome sex determinant. *Biol. bull.* 1902.
- Maranon (G.)*. — L'évolution de la sexualité et des états intersexuels. Gallimard 1931.
- Maranon (G.)*. — Über die Entwick. der männlichen Geschlechtzellen von *sal. maculosa*. *Archiv. f. mikr. Anat.* t. L, 1897.
- Marrian (G.-F.) and Parkes (A.)*. — The relative amounts of oestrin required to produce the various phenomene of oestrus. *J. of Phys.* 69, 372, 1930.
- Marrian (G.-F.)*. — The chemistry of oestrin. The chemical nature of cristalline preparations. *Bioch. Journ.* 24, 1021, 1930.
- Marrian (G.-F.)*. — Recent advances in the chemistry and biological assay of oestrin. *Phys. Rev. B.* 186, 1932.
- Masselin (J.-N.)*. — Recherches sur la structure des glandes odorantes du Mouton. *Soc. Anat. Paris*, Juin 1930.
- Meisenheimer*. — Studien über Soma und Geschlechtsdifferenzierung. Iéna 1909.
- Meisenheimer*. — Zur ovarial Transplantation bei Schmetterlingen. *Zool. Anz.* t. 35, 1910.
- Meves*. — Über die Entwick der mannlichen Geschlechtzellen von *sal. maculosa*. *Archiv. f. mikr. Anat.* t. L, 1897.

- Morgan (T.-H.).* — The theory of the gene. Yabe University Press 1916.
- Moricard.* — Proliferine sexuelle femelle. Thèse, Paris 1934.
- Mottoulle.* — Sur le déterminisme du sexe dans l'espèce humaine. Soc. Belge de Méd. trop. 20 février 1932.
- Nakamura.* — Etude de la papille cloacale des Tritons. C. R. Soc. Biol. Février 1927.
- Parhon (M.).* — Sur la teneur en glycogène du foie et des muscles chez les animaux châtrés. C. R. Soc. Biol. t. 87, p. 711, 1921.
- Parkes.* — The intestinal secretion of ovary. Longmans 1929.
- Perkins (M.).* — The manilow and other chemical sex reaction. Nature t. 120, p. 654, 1927.
- Pezard.* — Le conditionnement physiologique des caractères sexuels secondaires chez les oiseaux. Thèse, Paris 1918.
- Pezard.* — Notion du seuil différentiel et explication du gynandromorphisme des oiseaux bipartites. C. R. Acad. Sc. 74, 1573, 1922.
- Pezard.* — Notion du seuil différentiel et masculinisation progressive de certaines femelles d'oiseaux. C. R. Acad. Sc. 175, 236, 1922.
- Pezard.* — Les hormones sexuelles et le gynandromorphisme chez les Gallinacés. Archiv. Biol. 34, 541-647, 1926.
- Pezard.* — Détermination de la fonction sexuelle chez la poule. Biol. Méd., Janvier-Février-Mars-Avril 1930.
- Pezard.* — Le conditionnement physiologique des caractères sexuels scondaires chez les oiseaux. Bull. Biol. France et Belgique t. 55, p. 1-176, 1918.
- Pezard et Caridroit.* — Caractères sexuels secondaires. Traité de physiologie Roger, 2^e édition, 1934.
- Ponse (K.).* — L'organe de Bidder et le déterminisme des caractères sexuels secondaires du crapaud. C. R. Soc. Biol. CXV, 89, 1934.
- Portmann.* — De l'action de l'hormone du corps jaune sur la durée de la gestation chez la lapine. C. R. Soc. Biol. CXV, 89, 1934.

- Pouchet, Laroche, Paille et Camus.* — Action de l'extrait testiculaire sur les échanges resp. Bull. Ac. de Méd. 1928.
- Prenant.* — Thèse, Nancy 1890.
- Rathery, Kourilski, Laurent.* — Insuline folliculine et glycémie sur le chien normal. C. R. Acad. Sc. 23 juillet 1928.
- Riddle.* — The quantitative theory of sex. Science t. 66, p. 169, 1927.
- Riddle.* — Some interelation of sexuality. Reproduction and internal secretion. Journ. of Americ. Med. Ass. t. 92, p. 943, 1929.
- Rivoire (R.).* — Les recherches récentes sur l'hypophyse. Ann. Thérapeutique Biol., Janvier 1935.
- Rivoire (H.).* — Hormones génitales et menstruation. Presse médicale 22 avril 1931.
- Rosenheim and King.* — Journ. Soc. Chem. Indust., Mai 1932.
- Rostand (J.).* — Les chromosomes artisans de l'hérédité du sexe. Hachette 1929.
- Roussy et Gournay (J.).* — Hypophyse et région infundibulo-tubérienne. Traité de physiologie normale et pathologique. Masson, 1928.
- Roussy et Mosingër.* — Le tuber-cinerium et son rôle dans les principales fonctions du métabolisme. Rev. Méd. 23, 193, 1933.
- Roxas.* — Journal exp. Zool. t. 46, p. 63, 1926.
- Russo (G.).* — Ricerche sulla costituzione chimica delle ghiandole genitali. Archiv. de Sc. Biol. t. 8, p. 181, 1926.
- Sasakiki.* — Precipitation test for sexes of fowel bloc serum with special reference of eggclaging. J. 23, 1, 10, July 1932.
- Schaffner (I.-H.).* — Sex and sex determination in the light of observations and experiments of dioccious pants. Americ. Nat. Y. 61, p. 319.
- Schoeller (W.) und Goebel.* — Die Wirkung des Follikel-hormons auf Pflanzen. Bioch. Zstchr. 1, 11, 240, 1931.
- Seaborn et Champy.* — Structure de l'ovaire de la jument

- et son cycle évolutif en dehors de la gestation. C. R. Soc. Biol. 89, 1091, 1923.
- Skowron (S.) et M^{lle} Peiraus.* — La folliculine provoque-t-elle l'interruption de la gestation par l'arrêt de la fonction du corps jaune. C. R. Soc. Biol. p. 773, 8 mai 1935.
- Simmonét.* — Contribution à l'étude de la sécrétion interne de l'ovaire. Doin, 1927.
- Smith and Leonard.* — Effect of injecting pregnancy urine extracts in hypophysectomized rats. The male. *Proc. of the Soc. for Exp. Biol. and Med.* 30, 1246, 1933.
- Smith (G.) and Hamm.* — Studies in the experimental analysis of sex. *Quart. J. Mic. ; esc. t.* 60, p. 435, 1915.
- Smith (P.-E.).* — Hastening developpement of feamele genital system by daily homoplastic pituitary transplants. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med. t.* 24, p. 131, 1926.
- Steinach (E.), Kun (H.) und Holveg.* — Reaktivierung des senilen Ovars und des weiblichen Gesamtorganismus auf hormonalen Wege. *Pfluger Archiv. t.* 219, p. 325, 1928.
- Steinach, Heinleni, Wiesner.* — Auslösung des sexualzyklus, Entwicklung der Geschlechtsmerkmale Reactivierende Wirkung auf den senilen weiblichen Organismus durch ovar und Plazentextrakt. *Archiv. f. Phys., 1925.*
- Stockard and Papanicolau.* — The existence of typical oestrus cycle in the guinea pig with study of its histological and physiological changes. *Amer. journ. Anat.* 22, 225, 1917.
- Tusques (J.-M.).* — Les caractères ambo-sexuels et l'ambo-sexualité des hormones. Thèse, Paris, 1935.
- Vignes et Lemant.* — Le prolan diagnostic de la grossesse. Utilisation clinique mécanisme. *Progrès méd.* 19, 32, 1933.
- Voge.* — Chemical methods applicate to determination of sex in man reliew of recent work. Edimbourg 1929.
- Wechsler (A.).* — Le caractère ambo-sexuel des hormones génitales. Thèse, Paris, 1935.
- Wieland und Daac.* — Utersuchungen über die Konstitution der Gallensäuren. *Ztschr. f. Physiol. Chem.* 216, 91, 1933.
- Windaus.* — Hoppe Seglers. *Zeitschr.* 213, 147, 1932.

- Winiwarter.* — Recherches sur l'ovogénèse et l'organogénèse de l'ovaire des mammifères. *Archiv. de Biol.* 17, 33, 1901.
- Winiwarter et Saimont.* — Même étude. *Archiv. de Biol.* 27, 1908.
- Witchi.* — Über die Genetische Konstitution der Froschzwitter. *Biol. Zentrabl.* 1923, 43.
- Yung.* — De l'influence des milieux physico-chimiques sur les êtres vivants. *Archiv. des Soc. Phys. et Nat. de Genève.* 1882.
- Zawadowsky.* — Zur Frage der Wechselbeziehungen Zwischen Schilddrüse und Geschlechts drusen bei Hühnern. *Archiv. f. Entwicklungsmech.* t. 110, p. 149, 1927.
- Zawadowski.* — Le sexe et le développement des caractères sexuels. Moscou 1922.
- Zawadowski und Kritsch.* — Aequipotentialität des Fasanermännichen und des Faisanweibchen nach dem roten Felde um das Auge. Zoopark Moscou 1926.
- Zondek (B.).* — Ovarial Hormon und seine Anwendung. *Klin. Woch.* 1218, 1926.
- Zondek und Ascheim.* — Das Hormon des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Woch.* 6, 248, 1927.
- Zondek und van Eweyg.* — Zur Darstellung des weiblichen Sexualhormones. *Klin. Woch.* 1436, 1930.
- Zondek (B.).* — Zur Biologie und Chimie der Sexualhormone. *Naturwiss.* 21, 33, 1933.

ACHEVÉ D'IMPRIMER LE
10 DÉCEMBRE 1935 PAR
LES PRESSES MODERNES
96, GALERIE BEAUJOLAIS
PALAIS-ROYAL, PARIS - 1^{er}
